

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 222

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Emma ROHMER

Née le 13 janvier 1990 à Colmar

**Intérêt des techniques ablatives percutanées guidées par l'imagerie dans le
traitement du mélanome avancé : retour sur 4 ans d'expérience.**

Président de thèse : Professeur Bernard CRIBIER

Directeur de thèse : Docteur Cédric LENORMAND

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeire	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe MD013 / P0172	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeire	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilktrch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0048	NRP0 NCS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christlan P0049	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeire	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepeire	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeire	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0058	Smb Cons	- Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepeire	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilktrch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeire	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	C*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0154	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0155	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	C*S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> : Gynécologie Médicale
MAJMEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> : Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacologie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	46.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> : gynécologie médicale - option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme RAILLARD Catherine P0120	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0121	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> : Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0122	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REJMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0129	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénom	C S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard R0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine R0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe R0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud R0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André R0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian R0185	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis R0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen R0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe R0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence R0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean R0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude R0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul R0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique R0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien R0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine R0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis R0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel R0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Straus - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis R0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre R0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane R0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas R0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre R0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne
WOLF Philippe R0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatogastro 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 | B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleine • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies Infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies Infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cytile M0281		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0089		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0292		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0039		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dépo → 31.03.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mode : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	45.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0054		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0056		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les Isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mode : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aline M0098		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0066		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
WALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Arlene ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	PO186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	PO186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0088	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0087	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepeiere
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepeiere
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepeiere
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepeiere
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'institut)*
CHAMBCON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2010 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2010 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2015-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marie (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.05
GLUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.16 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Elisau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Splemann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue des leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Au Docteur Cédric Lenormand, Directeur de thèse,

Je te remercie pour ton aide précieuse et ton investissement dans ce travail de thèse, mais aussi pour ta disponibilité lors de ces années d'internat et la bienveillance qui l'accompagne constamment. J'ai l'honneur d'avoir été ta première thésarde et j'espère que de nombreux internes auront cette chance.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Bernard Cribier, Président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis reconnaissante. Je vous remercie également pour vos enseignements, riches en précision et en leur ouverture à la dermatopathologie, et pour votre investissement dans l'enseignement strasbourgeois. Je mesure la chance que j'ai eue et que j'ai encore de pouvoir en bénéficier.

A Monsieur le Professeur Dan Lipsker,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, mais aussi de partager avec nous, internes et jeunes dermatologues, vos connaissances et de nous enseigner la rigueur et la précision que ce soit en séméiologie dermatologique ou dans la prise en charge quotidienne des patients.

A Monsieur le Professeur Afshin Gangi,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie également d'avoir accepté et permis la réalisation de ce travail impliquant le service très réputé de Radiologie Interventionnelle que vous dirigez.

Je remercie également votre équipe brillante et accueillante grâce à laquelle j'ai eu la chance d'assister à certains gestes et qui a répondu à mes questions, tout particulièrement Dr Garnon, Dr Cazzato et Dr Auloge.

A Monsieur le Professeur Gabriel Malouf,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et de vous intéresser à ce travail, soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Docteur Yannis Scrivener, pour m'avoir aidé à mieux comprendre les subtilités de la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique lors de mon semestre en Hôpital de jour.

A mes anciennes chefs, vous m'avez beaucoup appris et je garde un précieux souvenirs de ces mois à vos côtés : Catherine, Laurence Gusdorf, Ghislaine De Cambourg, Marie Freysz et Myriam Studer.

A mes co-internes, Camille, Guillaume et Marine, nous avons tant partagé, échangé, et j'espère que cela continuera, mais aussi à Morgane, Antoine, Alison et Florence, pour ces moments conviviaux à la Clinique.

Aux médecins et aux équipes soignantes que j'ai côtoyés durant mon internat et auprès desquelles j'ai beaucoup appris.

A ma famille,

A mes parents, pour votre soutien inconditionnel et toujours optimiste, et pour la confiance que vous m'avez toujours accordée.

A ma sœur, Barbara, pour tes encouragements et le partage de ton expérience de médecin. Tu me rends aussi toujours le sourire dans les moments plus difficiles.

A mes amies,

A Fanny, tu es restée proche, au sens propre comme au figuré depuis notre colocation,

A Marion et Julia, pour nos sous-colles en fin d'externat et nos moments plus rares mais précieux depuis,

A Maud et Léa, pour nos repas hebdomadaires lors de vos années à Strasbourg, vos expériences de thésardes et nos rires.

A Gauthier, pour ton soutien au quotidien, pour ta patience lors des moments délicats ou des journées trop longues, pour tout ce que tu m'apportes.

A Marin, pour cette belle aventure que tu me fais vivre chaque jour. Une nouvelle page s'ouvre désormais pour notre petite famille.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	22
1. Généralités.....	22
2. Techniques ablatives alternatives à la chirurgie.....	22
2.1. Place des techniques dites ablatives dans le traitement du mélanome métastatique ou de stade III non résécable.....	22
2.2. Description des techniques d’ablation percutanée guidée par l’imagerie.....	23
2.3. Limites de la thermoablation percutanée et concept de micro-environnement tumoral	27
3. Immunothérapie du mélanome métastatique	28
3.1. Historique et bases physiopathologiques	28
3.2. Immunothérapies actuelles utilisées en traitement du mélanome	32
3.3. Place de l’immunothérapie dans le traitement du mélanome	34
4. Intérêt conceptuel de l’association d’un geste d’ablation percutanée par thermoablation à l’immunothérapie : à la recherche de l’effet abscopal.....	35
5. Objectif et contexte de notre étude	38
II. PATIENTS ET METHODES	40
1. Objectif de l’étude	40
2. Critères d’inclusion et d’exclusion	40
3. Origine et nature des données recueillies	40
4. Méthode d’analyse des données.....	42
5. Aspect réglementaire	42

III. RESULTATS	43
1. Patients inclus	43
2. Population.....	43
2.1. Caractéristiques des patients	43
2.2. Stade de la maladie	43
2.3. Durée moyenne de suivi.....	43
3. Nature du geste et nature des métastases traitées	43
4. Résultats généraux.....	45
5. Thermo-ablation réalisée dans l’objectif d’une rémission complète après la procédure.....	47
5.1. Thermo-ablation d’une lésion unique récente.....	48
5.2. Thermo-ablation d’une lésion résiduelle en contexte de réponse dissociée	50
5.3. Thermo-ablation réalisée dans un objectif d’immunostimulation en situation de maladie multi-métastatique ou de métastase unique non accessible à une destruction complète.....	50
6. Comparaison de l’efficacité de la cryoablation versus ablation par radiofréquence lorsque l’objectif était une destruction complète d’une lésion unique	52
7. Complications.....	53
IV. DISCUSSION	58
1. Contexte du geste de thermo-ablation	58
2. Efficacité de la thermo-ablation réalisée dans l’objectif d’une destruction complète	60

2.1. Résultats de l'ensemble des gestes réalisés dans cet objectif	60
2.2. Apport de l'immunothérapie adjuvante associée à la thermo-ablation d'une lésion récente	64
3. Impact éventuel de la thermoablation d'une lésion sur la réponse à l'immunothérapie des lésions à distance	66
4. Effets secondaires et sécurité des procédures de thermo-ablation.....	69
V. CONCLUSION.....	72

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1. Cryothérapie : visibilité de boule de glace lors du test de la sonde cryogénique.....	24
Figure 2. Traitements systémiques du mélanome approuvés par la FDA.....	30
Figure 3. Influence de la cryoablation sur la réponse immunitaire selon le type de mort cellulaire.....	36
Figure 4. Organigramme de répartition des cas selon la situation clinique lors de la procédure.....	46
Figure 5. Cryoablation d'une métastase sous-cutanée de la face antérieure de cuisse droite..	55
Figure 6. Cryoablation d'une métastase sus-claviculaire droite.....	56
Figure 7. Thermoablation d'une métastase pulmonaire par radiofréquence	57
Figure 8. Rationnel immunologique à la réalisation d'une cure d'immunothérapie préalable à une cryoablation sélective.....	68

Tableaux

Tableau 1a : Métastases traitées par cryoablation (n=39).....	44
Tableau 1b : Métastases traitées par thermoablation par radiofréquence (n=10).....	44
Tableau 2 : Synthèse des résultats en fonction de l'objectif visé.....	52
Tableau 3 : Comparaison des résultats d'efficacité en fonction de la technique utilisée.....	53

Annexes

Annexe 1 : Recommandations françaises de la SFD en partenariat avec l'Inca concernant le traitement du mélanome métastatique non résecable, 2017.....	76
Annexe 2 : Classification pTNM de l'AJCC du mélanome cutané, 8 ^{ème} édition, 2017.....	77

ABREVIATIONS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMM: Autorisation de mise sur le marché

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

FDA: Food and Drug Administration

GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IDO : indoleamine 2-3-dioxygénase

IFN : Interféron

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LASER: Light Amplification by Stimulating Emission of Radiation

MDSC : cellules myéloïdes immunosuppressives

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

STAT 3 : signal transducer and activator of transcription

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Tomographie par émission de positons-tomodensitométrie

TME : micro-environnement tumoral

UF : Unité fonctionnelle

I. INTRODUCTION

1. Généralités

En France, le mélanome représente respectivement 3,4 % et 4,2% de l'ensemble des cancers incidents masculins et féminins. La survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge s'améliore au cours du temps, passant de 83 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 92 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010 (1). Si les formes diagnostiquées à un stade peu avancé sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable, la médiane de survie des patients atteints d'un mélanome métastatique non traité étant de 12 mois (2). Le taux de survie à 5 ans est de 64% en présence de métastases loco-régionales et de 23% en cas de métastases à distance (calculé à partir d'une cohorte de patients dont le diagnostic de mélanome a été fait entre 2008 et 2014) (3). Environ 20% des patients développent des métastases après résection chirurgicale du primitif.

L'arsenal thérapeutique du mélanome métastatique s'est nettement enrichi au cours de la dernière décennie par l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées anti-BRAF anti-MEK, allongeant la médiane de survie à environ 20-30 mois (4) ainsi que par l'émergence de techniques ablatives alternatives notamment lorsqu'une chirurgie n'est pas envisageable.

2. Techniques ablatives alternatives à la chirurgie

2.1. Place des techniques dites ablatives dans le traitement du mélanome métastatique ou de stade III non résécable

Selon les dernières recommandations françaises, la résection chirurgicale complète d'une métastase unique, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, est recommandée en première intention. L'utilisation d'un traitement systémique premier peut être proposée afin d'apprécier la cinétique d'évolution du mélanome et/ou de réduire la masse tumorale, facilitant ainsi la réalisation d'un geste curatif. En cas de réponse dissociée ou en cas

de persistance d'une cible résiduelle après traitement systémique, il est recommandé de proposer un traitement ablatif qui peut être chirurgical ou par d'autres techniques ablatives (5). Les instances européennes reconnaissent aussi la place du traitement local, chirurgical ou non, en cas de mélanome oligo-métastatique (6,7).

Actuellement, l'utilisation de techniques ablatives alternatives à la chirurgie est discutée lorsqu'une chirurgie radicale n'est pas envisageable et en fonction des moyens techniques dont disposent les centres et de l'expérience des praticiens dans ces techniques. Des techniques percutanées, guidées par l'imagerie, se sont développées récemment et notamment la thermoablation percutanée, particulièrement intéressante en raison de son caractère mini-invasif, sûr, reproductible, de ses indications étendues et de sa compatibilité avec les traitements oncologiques systémiques, ne nécessitant pas leur interruption (8–10). L'efficacité de ces techniques est reconnue mais a été peu étudiée dans le traitement des métastases de mélanome cutané (11,12).

Ces techniques peuvent également être utilisées en contexte palliatif, du fait de leur caractère mini-invasif, afin de diminuer la taille d'une masse tumorale douloureuse ou compressive.

2.2. Description des techniques d'ablation percutanée guidée par l'imagerie

La thermoablation consiste en l'induction locale d'une température extrêmement froide : cryothérapie ; ou chaude : radiofréquence dont micro-ondes, LASER, ultrasons, dans le but de détruire une lésion. Les deux techniques principalement utilisées dans notre centre pour le traitement des métastases de mélanome sont la thermo-ablation par radiofréquence (ou ablation par radiofréquence) et plus précisément ablation par micro-ondes et la cryothérapie. Ces interventions nécessitent un plateau technique spécifique dont ne disposent que certains centres ainsi que des équipes entraînées.

2.2.1. Cryoablation

La cryothérapie consiste en l'utilisation d'une température extrêmement froide pour détruire une tumeur (13). Les systèmes actuels utilisent la décompression brutale d'un gaz (argon) délivré par des cryosondes (ou sondes cryogéniques) induisant la congélation des tissus cibles. Le réchauffement du système implique l'utilisation d'hélium ou de l'électricité. Pendant la phase de refroidissement, la température à l'extrémité de la sonde atteint -160°C et l'hypothermie extrême se propage aux tissus adjacents, formant ainsi une boule de glace ("ice-ball") autour de l'extrémité de la sonde (8) (Figure 1).

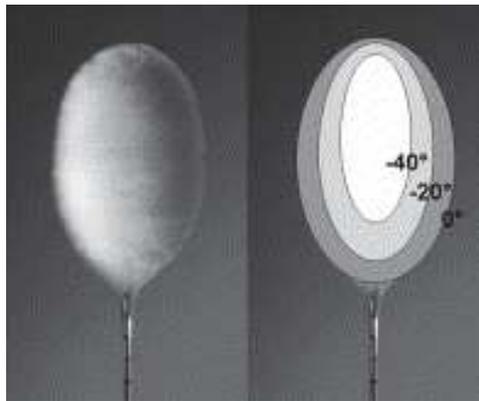


Figure 1. Cryothérapie : visibilité de la boule de glace lors du test de la sonde cryogénique. La mort cellulaire directe est certaine à partir de -40°C . La répétition de cycles de congélation permet d'élargir la zone à -40°C . (14)

Le mécanisme d'action est complexe mais implique des dommages physiques directs liés à la congélation puis décongélation, des changements osmotiques et des effets ischémiques due à l'atteinte microvasculaire entraînant une mort cellulaire directe (15). Les cellules tumorales souffrent à partir de -20°C . A la périphérie de la zone congelée ("ice-ball"), les cellules entrent en apoptose. La cryoablation aurait également un effet de modulation cryo-immunologique. Passant notamment par la préservation de la structure des antigènes tumoraux, contrairement aux techniques de thermoablation par la chaleur qui peuvent dénaturer les protéines. La nécrose

tissulaire et l'inflammation locale entraîneraient un afflux massif d'antigènes tumoraux vers les macrophages et cellules dendritiques, stimulant la réponse immunitaire anti tumorale (11,12). De plus, après cryoablation, certaines cellules du micro-environnement tumoral restent, relarguant notamment des cytokines pro-inflammatoires et immunostimulatrices, contrairement à la radiofréquence qui coagule et détruit toutes les cellules (16). Les dommages tissulaires secondaires à la cryothérapie peuvent être modulés par la durée et la répétition du cycle congélation-décongélation, 2 ou 3 cycles étant généralement réalisés selon le tissu cible. Lors du retrait du matériel, une cautérisation est réalisée pour éviter un saignement sur le trajet de la sonde.

Le geste peut être réalisé sous anesthésie locale, en raison des propriétés analgésiques de la glace, ou générale, plus fréquemment utilisée pour éviter les artefacts en imagerie (8). Les sondes sont positionnées dans la tumeur sous contrôle de l'imagerie et peuvent être multiples (1 à 23) selon la taille de la tumeur-cible. Une seule sonde permet le traitement d'une lésion de 7-8 mm. L'imagerie utilisée peut être l'échographie, la tomodensitométrie ou l'IRM. Cette dernière offre une meilleure résolution pour les tissus mous, par exemple pour les métastases en transit de mélanome (12), mais nécessite un plateau technique spécifique. La cryothérapie permet un respect des structures adjacentes en contrôlant notamment la force de congélation de chaque sonde et en ajoutant si nécessaire des techniques de thermo-protection (séparant les structures vulnérables de la tumeur) comme l'hydro dissection (8). La durée de l'intervention dépend de la difficulté à positionner la ou les sondes mais est en moyenne de 1h45.

Il s'agit d'une technique peu invasive, réputée sûre et bien tolérée et ne compromettant pas l'utilisation des autres traitements oncologiques (17). Elle présente certains avantages par rapport à la thermoablation par le chaud : la présence d'une analgésie intrinsèque, le traitement potentiel de plus grandes tumeurs (18), et une appréciation plus précise de la zone traitée (19,20).

2.2.2. Ablation par radiofréquence :

L'ablation par RF consiste en l'induction d'une coagulation des tissus par émission d'ondes électromagnétiques du spectre des radiofréquences (3 KHz à 300 GHz). Les fréquences actuellement utilisées sont de l'ordre de 375-500 KHz. Un courant électrique alternatif est délivré par une électrode placée dans la tumeur. Le courant électrique entraîne une oscillation rapide des ions du tissu cible, créant un réchauffement local, par friction, de la zone autour de l'électrode, appelé effet Joule et résultant du fait que les tissus ne conduisent pas parfaitement l'électricité (impédance électrique). Une température supérieure à 50°C est nécessaire pour entraîner une coagulation des tissus puis une nécrose. En raison de la diffusion thermique, il est difficile d'évaluer de façon précise la taille de la zone traitée, qui peut être sous-estimée (21). Une seule électrode délivrant le courant électrique peut être utilisée et non plusieurs. Le système utilisé peut être monopolaire ou bipolaire. Les électrodes sont introduites sous contrôle de l'imagerie, principalement la tomodensitométrie en pratique courante mais l'échographie et l'IRM peuvent aussi être utilisées (22). Le geste est réalisé sous anesthésie générale (23).

Dans notre centre, cette technique est progressivement remplacée par l'ablation par micro-ondes. L'ablation par micro-ondes est un sous-type d'ablation par radiofréquence, utilisant une fréquence de 300 MHz à 300GHz (23). Le mécanisme de réchauffement des tissus est différent puisqu'il n'utilise pas l'effet Joule mais la rotation des molécules d'eau selon leur polarisation, du fait de la délivrance des ondes électromagnétiques, entraînant là aussi une friction et un réchauffement du tissu cible (24). Cette technique a notamment un intérêt pour les tissus à faible impédance électrique comme les os (25). En pratique, les appareils utilisés délivrent une fréquence de 915 MHz ou 2450 MHz et les applicateurs utilisés sont des antennes. Une à trois antennes peuvent être utilisées, permettant le traitement d'une zone plus large. Un seul cycle de réchauffement est réalisé.

Une nouvelle technique d'ablation tumorale se développe actuellement, l'électroporation irréversible, qui permet d'obtenir une apoptose cellulaire sans effet thermique de coagulation. Cette technique respecte en effet les canaux, les vaisseaux ou les nerfs situés dans la zone de traitement. Elle utilise un courant de très fort voltage, pouvant atteindre 3000 volts, envoyé pendant des impulsions de quelques microsecondes (70 à 80 microsecondes) (26).

2.3. Limites de la thermoablation percutanée et concept de micro-environnement tumoral

La thermoablation guidée par l'imagerie est une technique fiable, peu invasive et compatible avec les autres traitements à visée oncologique. Ses principales limites résident dans la nécessité d'un plateau technique spécifique et d'une équipe entraînée. Sur le plan technique, ses indications sont limitées par la taille de la tumeur et les structures adjacentes lorsqu'une hydro-dissection n'est pas possible. La durée du geste peut parfois être longue.

Dans une tumeur maligne où la réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle important, comme le mélanome, des effets négatifs contre-productifs de ce type de procédure pourraient également exister, par le biais de la destruction du microenvironnement tumoral (TME).

Le TME correspond aux tissus faisant le lit de la tumeur, qui peuvent atteindre plus de 50% de la masse d'une tumeur primitive, et participent à son développement en exerçant une interaction permanente avec les cellules néoplasiques. Il est constitué de capillaires sanguins et lymphatiques, de cellules de soutien (péricytes, cellules musculaires lisses, fibroblastes), de cellules de l'immunité innée et acquise (cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et mastocytes), de matrice extra-cellulaire ainsi que de médiateurs inflammatoires, hormonaux et neurotransmetteurs. L'infiltrat inflammatoire d'une tumeur joue un rôle essentiel dans son développement, à travers la production de facteurs mitogéniques, angiogéniques et destructeurs de la matrice cellulaire. Les tumeurs développent des stratégies complexes pour modifier, à leur profit, les tissus de l'hôte afin d'en faciliter l'invasion (27).

Le TME influence également la réponse aux thérapies anti-cancéreuses, puisqu'il peut notamment participer à la réponse immunitaire antitumorale. Certains éléments du micro-environnement tumoral sont corrélés à un meilleur pronostic du mélanome, comme le taux de lymphocytes infiltrants la tumeur (28,29).

Il a été suggéré que, d'un point de vue immunologique, la destruction du TME pourrait théoriquement ne pas avoir que des effets bénéfiques. Certaines études dans le domaine de la radiothérapie suggèrent en effet la possibilité d'un effet négatif de l'irradiation du TME en raison de l'induction de modifications pouvant potentiellement aller au détriment de la réponse immunologique antitumorale : la prolifération intra-tumorale de lymphocytes T régulateurs (30) et l'induction de MDSC (31). L'effet des techniques de thermo-ablation sur le TME n'est pas déterminé, mais on sait que la cryothérapie permet d'en préserver certaines structures (cf supra).

3. Immunothérapie du mélanome métastatique

3.1. Historique et bases physiopathologiques

Le mélanome est une tumeur où l'immunité semble avoir un rôle prépondérant. Tout d'abord, un certain contrôle des cellules du mélanome par le système immunitaire existe, comme en témoigne les cas de régression spontanée de mélanome, clinique et histologique, chez des patients immunocompétents. Ce type de régression est parfois associé à des marqueurs d'auto-immunité dirigée contre les antigènes mélanocytaires, comme l'apparition clinique d'un vitiligo associé (32). De plus, les cellules de mélanome peuvent persister longtemps dans l'organisme de manière asymptomatique avant de se manifester au décours d'un épisode d'immunosuppression, pouvant expliquer un délai important entre le traitement de la tumeur primitive et une récurrence. Ce phénomène est illustré de manière spectaculaire par l'exemple historique de patients transplantés d'organe solide qui ont développé un mélanome dont les molécules du CMH à la surface des cellules tumorales les identifiaient comme provenant du

donneur, celui-ci pouvant avoir été traité pour un mélanome de stade I de nombreuses années auparavant et considéré comme guéri (33). Enfin, les patients immunodéprimés ont un risque plus important de développer un mélanome (34).

Le développement du mélanome et sa cancérogénèse résultent de l'accumulation de mutations génétiques dans des clones tumoraux (35). Celles-ci ont pour conséquences l'acquisition de capacités de prolifération et d'invasion, et l'apparition de néo antigènes tumoraux par modification de protéines de surface dont la séquence codante de l'ADN a muté. Ces mutations génétiques contribuent à la fois à l'immunogénicité des cellules tumorales, et à la capacité du mélanome à résister au système immunitaire de l'hôte.

La réponse antitumorale implique en effet la reconnaissance, par les lymphocytes T, des antigènes tumoraux spécifiques, ce qui permet leur activation puis prolifération et différenciation, leur permettant d'acquérir la capacité de détruire les cellules exprimant ces antigènes tumoraux. Cependant l'immunosurveillance antitumorale spontanée est souvent défaillante. Cela s'explique peut-être par la fréquence et la diversité des moyens mis en œuvre par les cellules tumorales pour se dérober au système immunitaire. Les tumeurs, souvent génétiquement instables, peuvent par exemple perdre l'expression d'un antigène tumoral ou de molécules du CMH I. Elles deviennent alors insensibles à l'action des lymphocytes T cytotoxiques. De plus, les tumeurs sont parfois armées elles-mêmes pour éliminer les cellules du système immunitaire par apoptose (36).

Différents mécanismes d'échappement du mélanome au système immunitaire ont été décrits (37,38) : inhibition de la détection des antigènes tumoraux et inhibition des voies de signalisation menant à l'activation lymphocytaire T, perte totale ou partielle d'expression des molécules de CMH à la surface des cellules tumorales entraînant l'absence de reconnaissance par les lymphocytes T, résistance à l'apoptose des cellules tumorales, accumulation de lymphocytes T régulateurs, épuisement des lymphocytes T avec perte des fonctions

cytotoxiques (par stimulation chronique par antigènes tumoraux), expression de surface accrue de molécules immuno-inhibitrices PD1, Tim3, Lag3, CTLA4. Certains mécanismes impliquent notamment le micro-environnement tumoral : recrutement de cellules suppressives dans le microenvironnement, production de cytokines immunosuppressives.

C'est à partir de ces connaissances que l'immunothérapie antitumorale s'est développée, reposant sur l'existence des antigènes exprimés par les tumeurs pouvant induire une réponse immunologique dirigée contre ces antigènes et capable de détruire la tumeur. Les principaux effecteurs de ces réponses antitumorales sont des lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ spécifiques des antigènes tumoraux présentés dans le cadre d'une restriction par les molécules du CMH de classe I, assistés par les lymphocytes auxiliaires CD4⁺ (36).

Dans le traitement du mélanome, plusieurs thérapies modulant le système immunitaire se sont développées durant les dernières décennies (Figure 2).

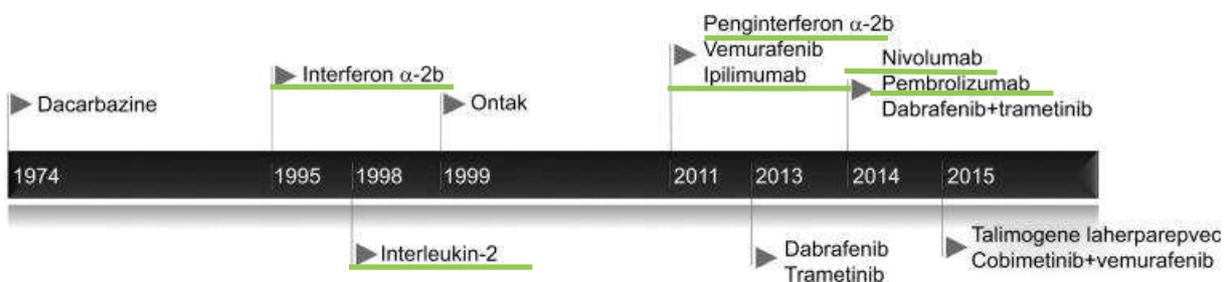


Figure 2. Traitements systémiques du mélanome approuvés par la FDA (38). Soulignés en vert, les traitements immunomodulateurs.

Interféron :

Initialement utilisé comme traitement antiviral, l'IFN- α est une cytokine dont l'activité antitumorale est reconnue. Ses effets sont directs (antiprolifératif, pro-apoptotique, anti-facteurs de croissance) et indirects (immunomodulateur par stimulation des lymphocytes T cytotoxiques et cellules NK, anti-angiogénique, inhibiteur des lymphocytes T régulateurs et des cellules

MDSC) (39). L'IFN- α 2b à fortes doses a été le premier traitement à montrer un bénéfice significatif en termes à la fois de survie sans récurrence et de survie globale dans la prise en charge adjuvante des patients présentant un mélanome à haut risque de récurrence. La seule immunothérapie ayant démontré un bénéfice en survie globale en situation métastatique était l'interleukine 2, avant les inhibiteurs de point de contrôle de la réponse immunitaire (checkpoint) (40).

Interleukine 2 :

L'interleukine 2 a été découverte en 1972, il s'agit d'une cytokine identifiée comme facteur de croissance des lymphocytes T, longtemps considérée comme ayant un rôle central dans le développement et les activités effectrices des réponses immunitaires. La découverte des cellules T régulatrices a ensuite montré que l'IL-2 a pour fonction essentielle de promouvoir la fonction de ces cellules T régulatrices qui limitent l'action des cellules effectrices, notamment pour prévenir les dérives réactionnelles auto-immunes. Son efficacité en oncologie repose sur son rôle d'activation des cellules effectrices et nécessite de fortes doses qui sont responsables d'effets secondaires majeurs (41).

Vaccination antitumorale ou immunothérapie active :

La vaccination antitumorale consiste en l'injection d'un ou plusieurs antigènes tumoraux pour stimuler une réponse immunitaire T. Plusieurs types d'antigènes tumoraux sont identifiés et ont permis la synthèse de vaccins peptidiques : les antigènes spécifiques de tumeur type MAGE, strictement spécifiques des tissus tumoraux ; les antigènes de différenciation issus de protéines de type tyrosinases, aussi présentes dans les mélanocytes normaux ; les antigènes complètement spécifiques du tissu tumoral et liés à chaque individu et chaque tumeur, correspondant à la « vaccination personnalisée ». En parallèle, l'administration de cellules dendritiques autologues a été étudiée. Il s'agit de vaccins thérapeutiques et non préventifs. Les résultats des principaux essais en adjuvant n'étaient pas significatifs et certains essais ont été interrompus précocement

(42). Des études plus récentes montrent des résultats encourageants pour la « vaccination personnalisée » (43), tandis qu'un essai randomisé évaluant une vaccination avec la protéine MAGE-A3 recombinante associée à un adjuvant immunologique chez les patients atteints d'un mélanome de stade III opéré (traitement adjuvant) n'a pas donné les résultats espérés, mettant un terme au développement des approches utilisant cette protéine recombinante dans le mélanome (44).

3.2. Immunothérapies actuelles utilisées en traitement du mélanome

Les stratégies actuelles font appel aux inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire (checkpoints) : ce sont des anticorps monoclonaux qui visent à lever des systèmes de rétrocontrôle négatif au niveau de la synapse immunologique dans le but d'activer l'immunité cellulaire antitumorale.

L'anti-CTLA4 est représenté par l'ipilimumab, anticorps entièrement humain (classe IgG1 kappa). Celui-ci cible les molécules « checkpoints » de type CTLA-4 (Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-antigène 4) exprimées à la surface des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ (mais aussi T CD4⁺ auxiliaires et T régulateurs). Lorsqu'une cellule présentatrice d'antigène présente un antigène tumoral par son complexe HLA, il y a interaction entre ses récepteurs membranaires B7 et les récepteurs CD28 situés sur la membrane des lymphocytes T naïfs. Cette interaction permet une activation du lymphocyte T. CTLA-4, dont l'affinité pour les récepteurs B7 est supérieure à celle de CD28, se lie au récepteur B7 exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Il interfère ainsi avec le complexe CD28-B7 (signal de co-stimulation nécessaire à la présentation de l'antigène par le complexe TCR-CMH), inhibant l'activation des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques en cellules effectrices. L'ipilimumab agit en bloquant cette interaction inhibitrice CTLA-4 – B7, restaurant alors l'activation des lymphocytes T (45,46).

Le traitement est administré par voie intraveineuse à la posologie de 3mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 injections au total.

Les anti-PD-1 (Programmed Cell Death 1) sont représentés par le nivolumab, anticorps entièrement humain (classe IgG4) et le pembrolizumab, anticorps humanisé (classe IgG4 kappa). Ceux-ci ciblent les molécules « checkpoints » de type PD-1. PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T activés tissulaires et péri-tumoraux (T cytotoxiques CD8+ mais aussi T CD4+ auxiliaires et T régulateurs) et, via sa liaison à son ligand PD-L1 lui-même exprimé à la surface de cellules tumorales ou de certaines cellules immunitaires, induit une « tolérance immunologique à la tumeur », en inhibant l'activation lymphocytaire CD8+ lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur. Ainsi, le complexe PD-1 – PD-L1 joue un rôle clé dans l'échappement immunitaire tumoral ; le ciblage de ce complexe par des anticorps monoclonaux spécifiques anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou PD-L1 (atézolizumab, durvalumab, avelumab) conduit à une réorientation cytotoxique de la réponse T lymphocytaire contre les cellules tumorales. (45,46).

Le nivolumab est administré par voie intraveineuse à la posologie de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines. Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse à la posologie de 200mg toutes les trois semaines, ou 400 mg toutes les 6 semaines.

Les inhibiteurs de checkpoints s'associent à un profil de toxicité spécifique caractérisé par le développement d'effets indésirables de mécanisme dysimmunitaire (16). N'importe quel organe peut en théorie être concerné par ce type de toxicités : colite, hépatite, thyroïdite, hypophysite, myocardite... La toxicité dermatologique est la plus fréquente : exanthème maculo-papuleux, réaction lichénoïde, prurit, vitiligo, dermatose bulleuse auto-immune. Il a été suggéré que la survenue de symptômes dermatologiques dans ce contexte serait associée à une meilleure réponse antitumorale (47,48).

3.3. Place de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome

L'immunothérapie anti-PD-1 est actuellement recommandée en 1^{ère} intention dans le mélanome de stade IV et le mélanome de stade III non résecable chez les patients sans mutation activatrice V600 de BRAF et peut également être proposé en première intention chez les patients porteurs d'une mutation en position V600 de BRAF en cas de progression lente et de masse tumorale limitée (5). Elle vient aussi d'obtenir une AMM pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome de stade III et IV après résection complète de leurs métastases, qu'il y ait présence ou absence d'une mutation *BRAF V600E* (49). On remarquera que dans cette dernière indication, cette AMM est basée sur les résultats d'études montrant une amélioration de la survie sans progression (versus ipilimumab pour le nivolumab et versus placebo pour le pembrolizumab), sans effet démontré à l'heure actuelle sur la survie globale, ce qui au vu des effets indésirables potentiels soulève la question de son intérêt en pratique clinique (50,51).

Si l'immunothérapie représente un progrès majeur dans le traitement du mélanome métastatique, ses limites résident dans le fait que certains patients ne répondent pas à ces traitements, et d'autres développent des résistances après une efficacité initiale (52). La résistance primaire concernerait 40 à 65% des patients traités par anti-PD1 et plus de 70% des patients traités par anti-CTLA4 (53). L'échappement au système immunitaire et la résistance (primaire ou secondaire) aux inhibiteurs de checkpoints partagent les mêmes mécanismes (cf supra (38,54)) :

- Insuffisance de présentation et reconnaissance des antigènes tumoraux (notamment par perte du CMH I et perte de beta 2 microglobuline),
- Insuffisance d'activation lymphocytaire par manque de cellules dendritiques matures et par expression de STAT 3,
- Anomalies du micro-environnement tumoral : surexpression de VEGF, manque de cytokines et chimiokines,

- Surexpression de marqueurs immunosuppresseurs (cellules T régulatrices, MDSC, PDL1 par les cellules de l'environnement tumoral, IDO),
- Baisse de la sensibilité à l'IFN par mutation de sa voie de signalisation,
- Expression de Lag3, autre molécule « checkpoint ».

Les lymphocytes cytotoxiques, principales cibles de l'immunothérapie, joueraient également un rôle dans le développement de résistance. Ces cellules cytotoxiques possèdent en effet une double fonction car en détruisant des cellules tumorales sensibles elles sélectionneraient des variants résistants, ayant perdu l'antigène tumoral ou ayant acquis une résistance à la lyse cellulaire (immuno-édition). Cette sélection est fortement facilitée par l'instabilité génétique (27).

Dans l'objectif d'optimiser la réponse antitumorale et afin de contrer cette résistance à l'immunothérapie, des stratégies d'association de traitement sont recherchées : combinaison d'immunothérapie : anti-PD1 et anti-LAG3, anti-PD1 et anti-CTLA4, anti-PD1 et vaccination anticancéreuse, anti-PD1 et thérapie ciblée (anti BRAF, anti MEK, anti VEGF) ; immunothérapie et radiothérapie. Dans le même ordre d'idée, l'association d'un geste de thermoablation à l'immunothérapie pourrait avoir un intérêt.

4. Intérêt conceptuel de l'association d'un geste d'ablation percutanée par thermoablation à l'immunothérapie : à la recherche de l'effet abscopal

La cryothérapie, tout comme la radiothérapie, pourrait stimuler la réponse immunitaire anti tumorale en donnant accès aux cellules immunitaires à des débris cellulaires riches en néo-antigènes non dénaturés, et en favorisant le relargage de cytokines et molécules pro-inflammatoires et immunogènes. Son effet de stimulateur de la réponse immunitaire anti tumorale serait plus important que celui de l'ablation par radiofréquence (55).

La particularité de la cryothérapie par rapport aux techniques de thermo-ablation par la chaleur est que celle-ci éviterait la dénaturation protéique induite par la chaleur. Elle préserverait aussi

l'ultrastructure cellulaire et l'intégrité des organelles intracytoplasmiques. Cela pourrait, d'une part, expliquer le fait que la cryothérapie entraîne une plus grande stimulation de la réponse immunitaire anti tumorale (16,56). D'autre part, des cytokines sont produites après thermo-ablation, pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNFalpha notamment). Celles-ci seraient libérées dans la circulation systémique en plus grande quantité après cryoablation qu'après thermo-ablation par la chaleur, ce qui pourrait là encore participer à une meilleure stimulation de la réponse immunitaire. En effet, cette dernière coagule les tissus, empêchant ainsi le relargage des cytokines et autres molécules immunogènes en grande quantité (56). Selon la théorie du danger de Matzinger, l'effet immunomodulateur de la cryoablation pourrait varier selon la balance nécrose/apoptose (Fig 3). Lors de la mort cellulaire par nécrose (qui n'est pas spécifique de la cryoablation), les cellules secrèteraient un signal-danger, entraînant une cascade menant à la réponse immunitaire. Ces signaux proviennent des débris intra-cellulaires (ADN, ARN, Heat shock protein) et entraîneraient une maturation des cellules dendritiques et une activation des lymphocytes T. Les cellules mourant par apoptose ne relarguent pas de débris intracellulaires et n'émettent alors pas de signal-danger. Les cellules dendritiques immatures pourraient alors émettre des molécules immunosuppressives entraînant l'inactivation des lymphocytes T ou anergie (16).

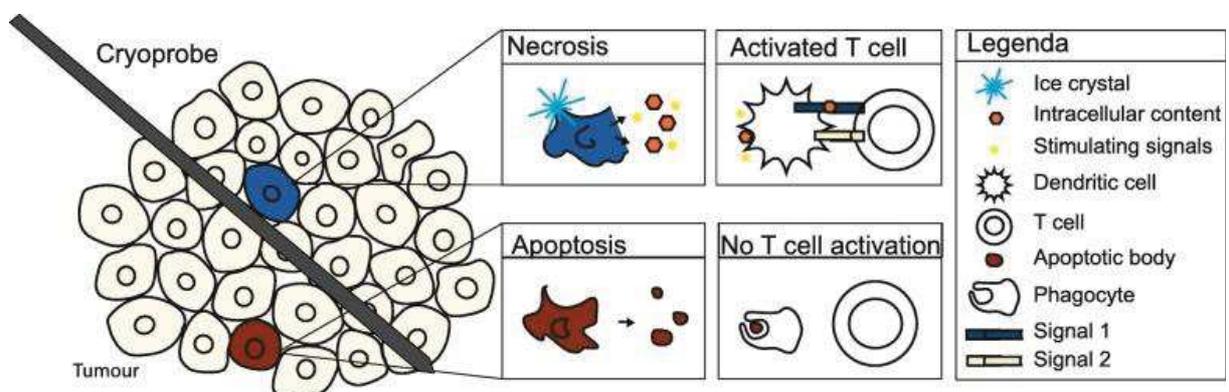


Figure 3. Influence de la cryoablation sur la réponse immunitaire selon le type de mort cellulaire (16).

La thermo-ablation, comme la radiothérapie, pourrait donc stimuler la réponse immunitaire anti tumorale en libérant des antigènes tumoraux, dénaturés ou non, des cytokines pro-inflammatoires et en entraînant un afflux de cellules inflammatoires et immunitaires important, constaté en périphérie de la zone détruite mais aussi à distance, autour de métastases non traitées (56). Cela pourrait avoir pour conséquence l'effet abscopal, correspondant à une réponse immunitaire tellement importante qu'elle entraînerait la destruction de métastases à distance de la lésion traitée. Cependant, cet effet est rarement observé en raison des mécanismes d'échappement au système immunitaire que certains cancers développent, dont le mélanome (cf supra,(57)). L'immunothérapie ayant pour but la stimulation de la réponse immunitaire anti tumorale et de détourner certains mécanismes de résistance du mélanome, associer celle-ci à un geste local de destruction pourrait avoir un effet synergique sur la réponse immunitaire anti tumorale et permettrait peut-être d'observer cet effet abscopal (16). D'autres thérapies en relation avec le système immunitaire ont aussi été étudiées en association à la thermo-ablation et afin d'en potentialiser l'effet immunomodulateur : CpG oligonucleotides, vaccination thérapeutique par cellules dendritiques immatures (immature dendritic cells therapy), thérapie par cellules NK (NK cell therapy) (16).

La synergie entre immunothérapie et cryoablation a été confirmée par des études précliniques sur modèle animaux (58,59), et notamment celle de Waitz et coll. dans laquelle, malgré le manque d'effet de la cryoablation seule sur la croissance secondaire de la tumeur et son infiltration par les lymphocytes T, un effet synergique de la combinaison cryoablation-anti CTLA4 était observé dans un modèle de cancer de prostate murin (17). La combinaison avec un anti CTLA-4 aurait le potentiel d'induire une réponse anti tumorale telle qu'elle pourrait prévenir la croissance tumorale secondaire et donc prévenir les récives.

Chez l'homme, l'effet abscopal a été décrit la première fois par Mole en 1953, à la suite d'une radiothérapie (60). Des cas sporadiques ont ensuite été décrits, notamment à la suite d'une

cryochirurgie d'un cancer prostatique métastatique et de thermo-ablations percutanées (cryoablation d'une métastase d'un cancer du sein et ablations par radiofréquence de métastases pulmonaires de cancers respectivement pulmonaire et rénal (61–63)). Des études cliniques rétrospectives suggèrent la possibilité d'un effet synergique entre un traitement destructeur, que ce soit cryoablation ou radiothérapie, et une immunothérapie : il s'agit principalement de cas rapportés ou séries de cas (64–67). L'équipe de Niu et coll. a notamment montré une augmentation significative de la survie globale dans le groupe cryoablation et immunothérapie par rapport au groupe cryothérapie seule et immunothérapie seule, en traitement de l'adénocarcinome prostatique métastatique (67). Des cas rapportés suggèrent ce potentiel effet synergique dans le mélanome (68,69), mais peu d'études cliniques concernent celui-ci (65), cancer considéré comme très immunogène, tout comme peu d'études décrivent spécifiquement l'efficacité de la thermo-ablation percutanée seule dans le traitement des métastases de mélanome cutané.

L'effet synergique de l'association thermo-ablation / immunothérapie sur la réponse immunitaire anti tumorale ainsi que la possibilité d'un effet abscopal représentent un espoir potentiel pour le traitement des cancers métastatiques. Ils font encore l'objet d'études de recherche clinique et fondamentale. Des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt de l'association thermo-ablation / immunothérapie sont actuellement en cours, randomisés ou non, de phase I ou II, dans le traitement du cancer du sein (70,71), du cancer prostatique (72), et du lymphome non hodgkinien (73). Concernant le mélanome métastatique, une étude est actuellement en cours de recrutement aux USA et s'intéresse à l'effet d'une cryoablation avec injection de cellules dendritiques associée au pembrolizumab (74).

5. Objectif et contexte de notre étude

Le CHU de Strasbourg bénéficie d'un service de Radiologie Interventionnelle de réputation internationale, ayant un plateau technique performant et notamment la seule salle d'IRM

interventionnelle en France, ainsi que des équipes entraînées et à la pointe de la recherche dans ce domaine. Dans ce contexte, le recours à la thermoablation percutanée guidée par l'imagerie a été intégré dans la pratique courante du traitement des métastases de mélanome mais également d'autres cancers cutanés dans notre service. Le recours à ces techniques est toujours au préalable discuté et validé en RCP, dans l'intérêt du patient.

La thermoablation percutanée étant une technique relativement récente, peu étudiée dans le traitement du mélanome, présentant certains avantages mais également certaines limites et devant la possibilité d'une synergie avec l'immunothérapie, nous avons voulu proposer un retour d'expérience de 4 ans d'utilisation de techniques ablatives percutanées guidées par l'imagerie dans le traitement curatif du mélanome avancé dans notre centre, notamment en association avec une immunothérapie, afin de dresser un état des lieux des gestes pratiqués, d'étudier leur efficacité et leurs complications, ainsi que d'analyser le devenir des patients et l'évolution de la maladie dans les suites du geste. Plus spécifiquement, certaines questions méritaient d'être posées :

- Après la réalisation d'une thermo-ablation, quel était le taux de contrôle local à la fin de la période de suivi des patients et quelle était la proportion de patients pour lesquels le geste a permis une rémission complète ?
- Le taux de contrôle local et de rémission complète à la fin de la période de suivi était-il différent selon l'association ou non de la thermo-ablation à un traitement systémique à visée oncologique et notamment une immunothérapie ?
- Que sont devenus les patients pour lesquels la thermo-ablation a été réalisée dans le but de potentialiser l'effet d'une immunothérapie et quel était le taux de réponse à l'association thermoablation-immunothérapie dans ce contexte ?
- Deux techniques étant utilisées, le taux de contrôle local et le taux de complications étaient-ils différents selon la technique utilisée ?

II. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, de patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV ayant eu au moins une thermo-ablation percutanée guidée par imagerie entre 2014 et 2018. Le suivi des cas était réalisé jusqu'au 31/04/2019.

1. Objectif de l'étude

L'objectif était d'étudier l'utilisation de la thermo-ablation percutanée guidée par l'imagerie dans le mélanome de stade III ou IV dans notre centre : population concernée, indications, efficacité, complications, devenir des patients et évolution de la maladie ainsi que son impact dans la prise en charge du mélanome avancé.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients suivis dans le service de Dermatologie du CHU de Strasbourg et ayant eu au moins un geste d'ablation percutanée guidée par imagerie pour une métastase de mélanome entre le 1/01/2014 et le 31/12/2018 étaient inclus. Ils étaient identifiés à partir du système d'enregistrement des patients lors de leur venue au service de Radiologie Interventionnelle des HUS, lorsque le code de l'UF de provenance d'un patient correspondait à celui du service de Dermatologie. A partir de cette liste, les patients ayant eu une thermo-ablation étaient sélectionnés. Certains patients ont eu plusieurs thermo-ablations et chaque procédure ayant été analysée individuellement, un cas correspondait à un geste et non à un patient.

Les cas n'étaient pas inclus si le geste était réalisé à visée palliative, de confort, afin de diminuer les symptômes locaux liés à une masse tumorale.

3. Origine et nature des données recueillies

Les données ont été recueillies de manière anonymisée à partir des dossiers des patients (dossier médical, correspondances, résultats d'imagerie, comptes-rendus de RCP).

Les données suivantes ont été recueillies :

- Patient : sexe, âge au moment du geste en années, Performans Status de l’OMS au moment du geste (de 0 à 4)
- Pour chaque thermo-ablation :
 - Date,
 - Stade du mélanome au moment du geste, selon la classification TNM de l’AJCC en vigueur lors du geste, soit la 7^{ème} ou 8^{ème} édition (Annexe 2) (75,76),
 - Présence ou non d’autres métastases au moment du geste,
 - Traitement(s) antérieur(s) à visée oncologique
 - Nature du geste : cryoablation ou ablation par radiofréquence, comprenant l’ablation par micro-ondes
 - Localisation de la métastase traitée,
 - Objectif (destruction complète ou immunostimulation),
 - Association à un autre traitement à visée oncologique : immunothérapie (dont nature et durée précédant et suivant le geste en mois), immunochimiothérapie, thérapie ciblée anti-BRAF et/ou anti-MEK, radiothérapie...L’immunothérapie était considérée comme adjuvante au geste si son début survenait dans les deux mois précédant ou suivant le geste et s’il était mentionné une intention de réaliser les deux traitements de façon simultanée dans le dossier médical.
 - Efficacité. Elle était évaluée grâce aux imageries réalisées suivant le geste (IRM, TEP-TDM, TDM, échographie). Le résultat du geste pouvait être une destruction complète, correspondant à une destruction de 100% de la masse tumorale traitée, ou partielle, laissant en place un résidu tumoral. Post-cryothérapie, la destruction complète était définie par la visualisation d’un nodule « fantôme », ne prenant pas le contraste, entouré d’un fin liséré prenant

le contraste, et plus tardivement par une rétraction fibreuse linéaire (cicatrice).

Post-ablation par le chaud, la zone de nécrose était visualisée par une hypodensité (TDM) puis une rétraction fibreuse ou cicatrice.

- Période post-ablation :
 - Durée de suivi
 - Complications (nature, grade, nécessité d'hospitalisation, séquelle)
 - Présence ou non d'une récurrence locale et délai en mois,
 - Apparition d'autres métastases,
 - Décès.

4. Méthode d'analyse des données

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne. Les données catégorielles ont été exprimées en nombre (n) et pourcentage (%).

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du test exact de Fisher en raison des faibles effectifs. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de l'outil statistique informatique « BiostaTGV ».

5. Aspect réglementaire

Notre étude a été enregistrée sous le numéro 19-023 au registre des traitements de données des HUS conformément à la loi relative à la protection des données personnelles.

III. RESULTATS

1. Patients inclus

Quarante-trois patients ont eu une thermo-ablation percutanée guidée par imagerie entre 2014 et 2018 dans notre centre. Soixante gestes étaient réalisés, 13 patients ayant eu plus d'un geste au cours de cette période. Parmi ces 60 cas, 13 cas ont été exclus en raison de leur but palliatif. Quarante-sept cas ont été inclus.

2. Population

2.1. Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients lors du geste était de 59 ans (de 23 à 88 ans) et le Performans Status de l'OMS était à 0 dans 68% des cas (n=32) et à 1 dans 32% des cas (n=15).

2.2. Stade de la maladie

Parmi ces 47 procédures, 12 étaient réalisées pour un mélanome de stade III (IIIB : n=3, IIIC : n=9) et 35 pour un mélanome de stade IV soit 74% (M1A : n=15 soit 43%, M1B : n=6 soit 17%, M1C : n=12 soit 34%, M1D : n=2). Il s'agissait uniquement de cryoablations pour les stades III. Il s'agissait d'un stade IIIC dans 9 cas dont 6 non résécables et de stade IIIB dans 3 cas, tous résécables. Dans ces 6 cas où un geste chirurgical était techniquement faisable, l'indication de la chirurgie n'avait pas été retenue en raison d'une importante rançon cicatricielle prévisible et/ou de suites post-opératoires jugées trop lourdes.

2.3. Durée moyenne de suivi

La durée moyenne de suivi après la thermo-ablation était de 19 mois, allant de 1 à 52 mois.

3. Nature du geste et nature des métastases traitées

Les gestes réalisés étaient :

- 37 cryoablations (Figures 5 et 6),
- 8 thermoablations par radiofréquence (Figure 7),

- 2 cryoablations et thermoablations par radiofréquence dans le même temps thérapeutique.

Les caractéristiques des métastases traitées sont détaillées dans le Tableau 1. Il s'agissait dans 67% des cas d'adénopathies périphériques ou de métastases des tissus mous.

Tableau 1a : Métastases traitées par cryoablation (n=39)

Adénopathie	14
- Axillaire	5
- Inguinale et/ou iliaque externe	6
- Sus-claviculaire	3
Nodule ou masse des tissus mous	14
- Sous-cutané(e)	12
- Musculaire	2
Métastase viscérale	4
- Pulmonaire	2
- Surrénalienne	1
- Mésentérique	1
Métastase osseuse	1
Adénopathie et nodule sous-cutané dans le même temps	5
- Adénopathie axillaire	1
- Adénopathie inguinale	2
- Adénopathie pelvienne	2
Adénopathie axillaire et métastase osseuse	1

Tableau 1b : Métastases traitées par thermoablation par radiofréquence (n=10)

Métastase hépatique	4
Métastase pulmonaire	5
Métastase splénique	1

4. Résultats généraux

Description des cas

Les cas ont été répartis dans différents groupes selon l'objectif du traitement et la situation clinique dans laquelle était le malade lors du geste (Figure 4). En effet, cette thermo-ablation pouvait être réalisée dans deux objectifs distincts :

- Obtenir une rémission complète de la maladie soit en réalisant la thermo-ablation d'une nouvelle métastase unique dans le but de la détruire complètement, associée éventuellement à la destruction d'autres métastases par d'autres moyens comme la radiothérapie et pouvant être suivie d'une immunothérapie adjuvante ; soit en traitant par thermo-ablation une lésion résiduelle après un traitement systémique par ailleurs efficace sur d'autres métastases (réponse dissociée) et poursuivi après la thermo-ablation.
- Réaliser une immunostimulation : en présence de métastases à distance laissées intactes ou d'une lésion non accessible à un traitement destructeur complet en raison d'une grande taille ou de la proximité de structures anatomiques à préserver. Le but était alors à la fois cytoréducteur et immunostimulateur, c'est-à-dire obtenir un potentiel effet synergique en associant la thermo-ablation à une immunothérapie.

Un cas était particulier, ne pouvant être classé dans un de ces deux groupes, puisque le but recherché était uniquement cytoréducteur, le traitement associé étant une thérapie ciblée (dabrafénib) en raison de la présence d'autres métastases non accessibles à un traitement destructeur.

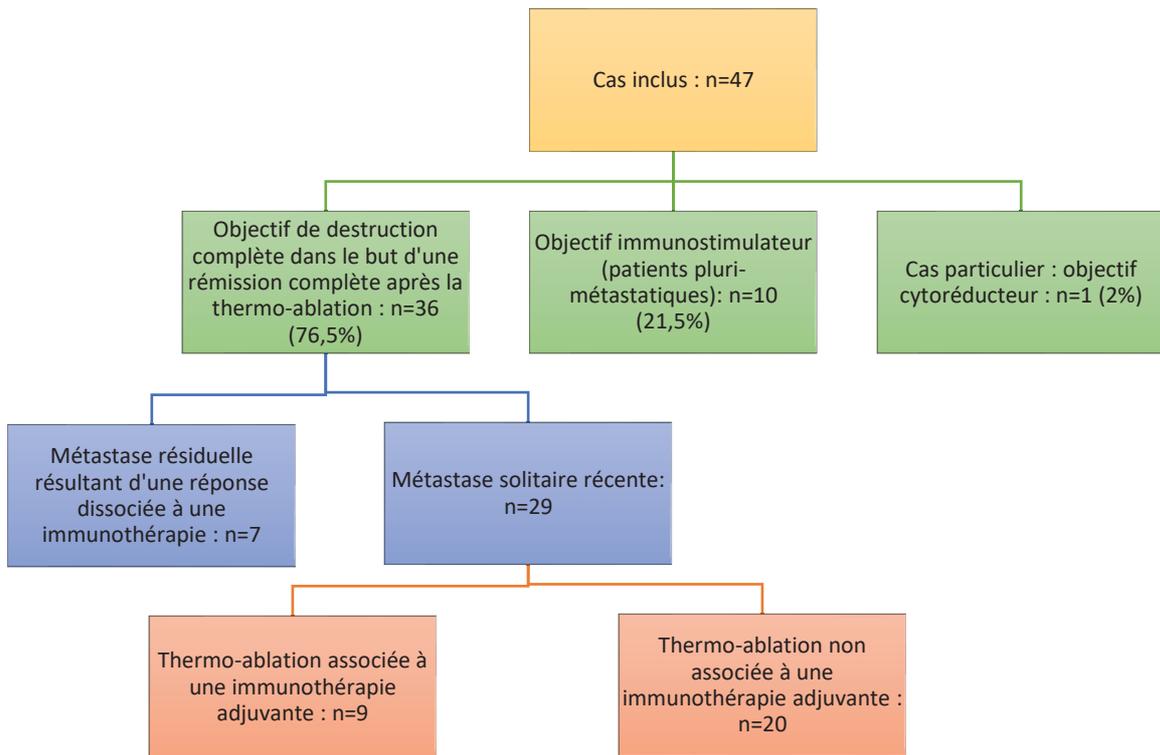


Figure 4. Organigramme de répartition des cas selon la situation clinique lors de la procédure

Un traitement systémique était associé à la thermo-ablation dans 58% des cas (n=27/47). Lorsqu'il s'agissait d'immunothérapie (n=25/47), il s'agissait dans 80% des cas d'un anti-PD-1 (n=20) : pembrolizumab dans 13 cas et nivolumab dans 7 cas ; et dans 16% des cas d'un anti-CTLA4. Dans un seul cas, il s'agissait d'une combinaison ipilimumab-nivolumab.

Efficacité et évolution générale

Lorsque l'objectif était la destruction complète d'une lésion, avec ou sans traitement associé, celui-ci était atteint de manière apparente dans 78% des cas (n=28/36) initialement, et maintenu à la fin du suivi dans 55,5% des cas (n=20/36). Une récurrence locale survenait dans 8 cas avec un délai moyen de récurrence 8 mois (de 3 à 15 mois), soit un taux de récurrence de 28,5% (n=8/28) parmi les patients ayant obtenu une réponse complète initiale.

Dans 23% de l'ensemble des cas et 30,5% des cas dont l'objectif était la destruction complète d'une lésion (n=11), une rémission complète de la maladie était observée à la fin du suivi. Huit de ces 11 cas étaient en rémission après traitement d'une métastase récente, soit 27,5% des métastases récentes (n=8/29). Trois de ces 11 cas concernaient le traitement de métastases résiduelles soit 43% des métastases résiduelles traitées (n=3/7). La différence observée entre ces deux valeurs n'était pas statistiquement significative.

La maladie progressait dans les 36 autres cas soit 77%, dont tous les cas du sous-groupe dont l'objectif de traitement était immunostimulateur.

Sur l'ensemble des cas, 28% sont décédés (n=13/47), versus 11% dans le groupe dont l'objectif est la destruction complète (n=4/36). Ces décès étaient tous liés à la progression de la maladie et aucun à une complication d'un geste ou d'un traitement systémique.

5. Thermo-ablation réalisée dans l'objectif d'une rémission complète après la procédure

Trente-six thermo-ablations étaient réalisées dans cet objectif, soit 76,5% des cas. La lésion traitée était alors soit une métastase récente « naïve » d'immunothérapie (n=29 soit 80%), soit une métastase résiduelle résultant d'une réponse dissociée à une immunothérapie, par ailleurs efficace et poursuivie après la procédure (n=7 soit 20%).

5.1. Thermo-ablation d'une lésion unique récente

Vingt-neuf thermo-ablations de métastases récentes dans le but d'une rémission complète étaient réalisées (Fig 5 et 6). La destruction complète de la lésion cible était obtenue de manière initiale dans 79% des cas (n=23/29), et maintenue à la fin du suivi dans 59% des cas (n=17/29).

La rémission complète ne persistait au terme de la période de suivi que dans 27,5% des cas (n=8/29). Il s'agissait de patients chez qui les métastases traitées étaient principalement des adénopathies périphériques et des nodules sous-cutanés (n=7/8) et chez qui la cinétique de progression de la maladie était jugée lente dans 75% des cas.

5.1.1. Sans association à une immunothérapie adjuvante

Description des cas

Dans 69% des cas (n=20/29), le geste de thermoablation n'était pas associé à un autre traitement à visée oncologique. Il s'agissait de 16 cryoablations et de 4 ablations par radiofréquence. Dans tous ces cas, l'objectif était la destruction complète d'une ou, rarement, de plusieurs lésions, à visée curative dans le but d'obtenir une rémission complète de la maladie après la procédure. A noter que dans deux cas il s'agissait de métastase persistante après un traitement systémique, arrêté au moment du geste (ipilimumab arrêté depuis plus de 6 mois dans un cas, association dabrafénib-tramétinib arrêtée après 6 mois de traitement dans un autre), dans un autre cas il s'agissait d'une récurrence locale de métastase précédemment traitée par cryothérapie, et dans un dernier cas un autre traitement destructeur était associé : une radiothérapie stéréotaxique afin de détruire des métastases cérébrales.

Efficacité et évolution générale

L'objectif de destruction complète de la ou des lésions initiales était atteint dans 75 % des cas (n=15/20) et maintenu jusqu'à la fin de la période de suivi dans 11 cas (55%). Une récurrence

locale était constatée dans 4 cas avec un délai moyen de 6 mois. Parmi ces 15 cas, 67% (n=10) développaient d'autres métastases à distance après le geste dont les 4 cas de récidives, et 3 patients décédaient.

Dans 5 cas (25%), la rémission complète était maintenue jusqu'à la fin de la période de suivi. L'objectif initial n'était pas atteint dans 5 cas (25%) et ces 5 patients ont développé des métastases à distance par la suite, sans décès à la date de fin de suivi.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

5.1.2. En association à une immunothérapie adjuvante

Description des cas

Dans 31% des cas (n=9/29), une immunothérapie adjuvante était associée à la procédure de thermoablation. Il s'agissait de 6 cryoablations, de 2 ablations par radiofréquence et d'une procédure combinée.

L'immunothérapie était débutée un à deux mois avant le geste (n=6) ou après celui-ci et se poursuivait en moyenne pendant 9 mois après la procédure. Il s'agissait dans 4 cas du pembrolizumab, dans 4 autres cas du nivolumab et dans un cas de l'ipilimumab.

Efficacité et évolution générale

L'objectif de destruction complète initiale de la lésion cible était atteint dans 89% des cas (n=8/9), maintenu à la fin de la période de suivi dans 67% des cas (n=6/9). Deux récidives locales étaient constatées avec un délai moyen de 9,5 mois. Parmi les 6 patients chez qui la destruction complète persistait, des métastases à distance apparaissaient dans 50% des cas (n=3, une progression multiviscérale globale et deux patients oligo-métastatiques) sans décès.

La rémission complète persistait jusqu'à la fin du suivi dans 3 cas (33%).

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe « *immunothérapie adjuvante* » et le groupe « *absence d'immunothérapie adjuvante* » en termes de contrôle local, de récurrence locale, de progression à distance et de rémission complète persistante à la fin de la période de suivi.

5.2. Thermo-ablation d'une lésion résiduelle en contexte de réponse dissociée

Description des cas

Quatre cryoablations, 2 ablations par radiofréquence et une procédure combinée étaient réalisées en traitement d'une métastase résiduelle (Fig 7). L'immunothérapie était débutée en moyenne depuis 13 mois et se poursuivait en moyenne 6 mois après le geste (1 à 10 mois). Il s'agissait du pembrolizumab dans 4 cas et du nivolumab dans 3 cas.

Efficacité et évolution générale

L'objectif de destruction complète était atteint dans 71% des cas (n=5/7) et maintenu dans 43% des cas (n=3/7) à la fin du suivi. L'efficacité ne pouvait être évaluée dans un cas en raison d'un décès précoce sans lien avec la réalisation du geste. Deux récurrences locales survenaient dans un délai moyen de 8,5 mois. Parmi les trois cas de destruction complète persistante, aucun ne développait de métastases à distance après la procédure, 43% des cas étaient donc en rémission complète à la fin du suivi.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

5.3. Thermo-ablation réalisée dans un objectif d'immunostimulation en situation de maladie multi-métastatique ou de métastase unique non accessible à une destruction complète

Description des cas

Dans 10 cas, la thermoablation était réalisée à but d'immunostimulation en association à une immunothérapie (n=9) ou une immuno-chimiothérapie par cisplatine, interleukine 2 et interféron

alpha (n=1), soit en présence d'autres métastases non accessibles à un traitement destructeur (n=3), soit en raison d'une lésion de trop grande taille ou à proximité de structures anatomiques rendant la destruction complète impossible (n=2), soit les deux (n=5). La durée moyenne de suivi dans ce groupe était de 25 mois (4 à 52 mois).

Le geste réalisé était dans tous les cas une cryoablation.

Lorsque le traitement associé était une immunothérapie, il s'agissait dans 4 cas de l'ipilimumab et dans 5 cas du pembrolizumab, ce dernier poursuivi en moyenne pendant 7 mois (3 à 17 mois).

Dans 70% des cas de ce groupe (n=7/10), la cinétique de croissance de la maladie était jugée comme rapide. Un seul patient avait des métastases cérébrales avant la thermo-ablation.

Efficacité et évolution générale

Bien que l'objectif visé n'était pas une destruction complète de la lésion mais une immunostimulation, une destruction complète était tout de même observée dans 3 cas avec maintien à la fin de la période de suivi dans 2 cas. Dans les 7 autres cas, la destruction n'était que partielle, de manière attendue.

Dans ce sous-groupe, d'autres métastases apparaissent après le geste dans tous les cas et aucune rémission complète persistante n'était constatée. Huit décès survenaient dans un délai moyen de 19 mois (allant de 4 à 43 mois) et médian de 17 mois.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

Chez un patient, dont le traitement associé était le pembrolizumab, une réponse complète de la lésion traitée et des lésions à distance était observée à 5 mois du geste, et maintenue pendant 15 mois avant progression de la maladie. L'immunothérapie avait été débutée juste avant le geste.

Une réponse partielle (régression de certaines métastases à distance ou régression complète d'une lésion traitée initialement de manière incomplète) était observée dans 3 cas soit 30% des

cas. Le traitement associé était une immunothérapie anti-PD-1 dans deux cas (débutée avant le geste) et anti-CTLA4 dans un cas (débutée après le geste).

Dans les 6 autres cas, le traitement était considéré comme un échec, avec progression constante de la maladie localement et à distance. Le taux de réponse globale était donc de 40% (n=4/10).

Les résultats d'efficacité en fonction de l'objectif visé sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des résultats en fonction de l'objectif visé

Objectif	Destruction complète de métastase récente (n=29)		Destruction complète de métastase résiduelle (n=7)	Immunostimulation (n=10)
	Immunothérapie adjuvante (n=9)	Absence d'immunothérapie adjuvante (n=20)		
Destruction complète à la fin du suivi	6 (67%)	11 (55%)	3 (43%)	2 (20%)
Destruction partielle	1	5	1	7
Décès précoce*	0	0	1	0
Récidive locale	2 (22%)	3 (15%)	2 (28,5%)	1 (10%)
Progression à distance	5 (55,5%)	14 (70%)	3 (43%)	10 (100%)
Décès	0	3 (15%)	1	8 (80%)
Rémission complète jusqu'à la fin du suivi	3 (33%)	5 (25%)	3 (43%)	0 (0%)

*Efficacité non évaluable

6. Comparaison de l'efficacité de la cryoablation versus ablation par radiofréquence lorsque l'objectif était une destruction complète d'une lésion unique

Les résultats en fonction de la méthode de destruction employée sont détaillés dans le tableau

3. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre cryoablation et thermoablation par radiofréquence pour le taux de destruction complète persistante, de récurrence locale, de rémission complète persistante à la fin du suivi.

Les 3 récurrences locales après ablation par radiofréquence concernaient deux métastases pulmonaires et une métastase hépatique.

Tableau 3. Comparaison des résultats d'efficacité en fonction de la technique utilisée

	Objectif : destruction complète (n=36)		
	CA (n=26)	RFA (n=8)	CA+RFA (n=2)
Destruction complète initiale	20 (77%)	8 (100%)	2 (100%)
Destruction complète à la fin du suivi	16 (61,5%)	5 (62,5%)	1 (50%)
Récidive locale	4 (15%)	3 (37,5%)	1 (50%)
Progression à distance	16 (61,5%)	5 (62,5%)	2 (100%)
Décès	3 (11,5%)	1 (12,5%)	0
Rémission complète jusqu'à la fin du suivi	9 (35%)	2 (25%)	0 (0%)

CA : cryoablation, RFA : ablation par radiofréquence

7. Complications

Le taux de complications post-geste était de 32% (n=15/47) et le taux de complications nécessitant une hospitalisation de 17% (n=8/47).

Concernant les thermoablations par radiofréquence (n=10, dont 2 ablations par radiofréquence réalisées de façon simultanée à une cryoablation) :

Cinq gestes se compliquaient soit 50% des ablations par radiofréquence.

- Deux pneumothorax (grade 3) et une pneumopathie survenaient après un geste pulmonaire (grade 2), sur 5 traitements de nodules pulmonaires.
- Deux hématomes sous-capsulaires du foie survenaient après un geste hépatique (grade 3), sur 4 gestes hépatiques.

Toutes ces complications nécessitaient une hospitalisation pour prise en charge mais étaient résolutive après traitement adapté.

Concernant les cryoablations (n=39, dont 2 cryoablations réalisées de façon simultanée à une ablation par radiofréquence) :

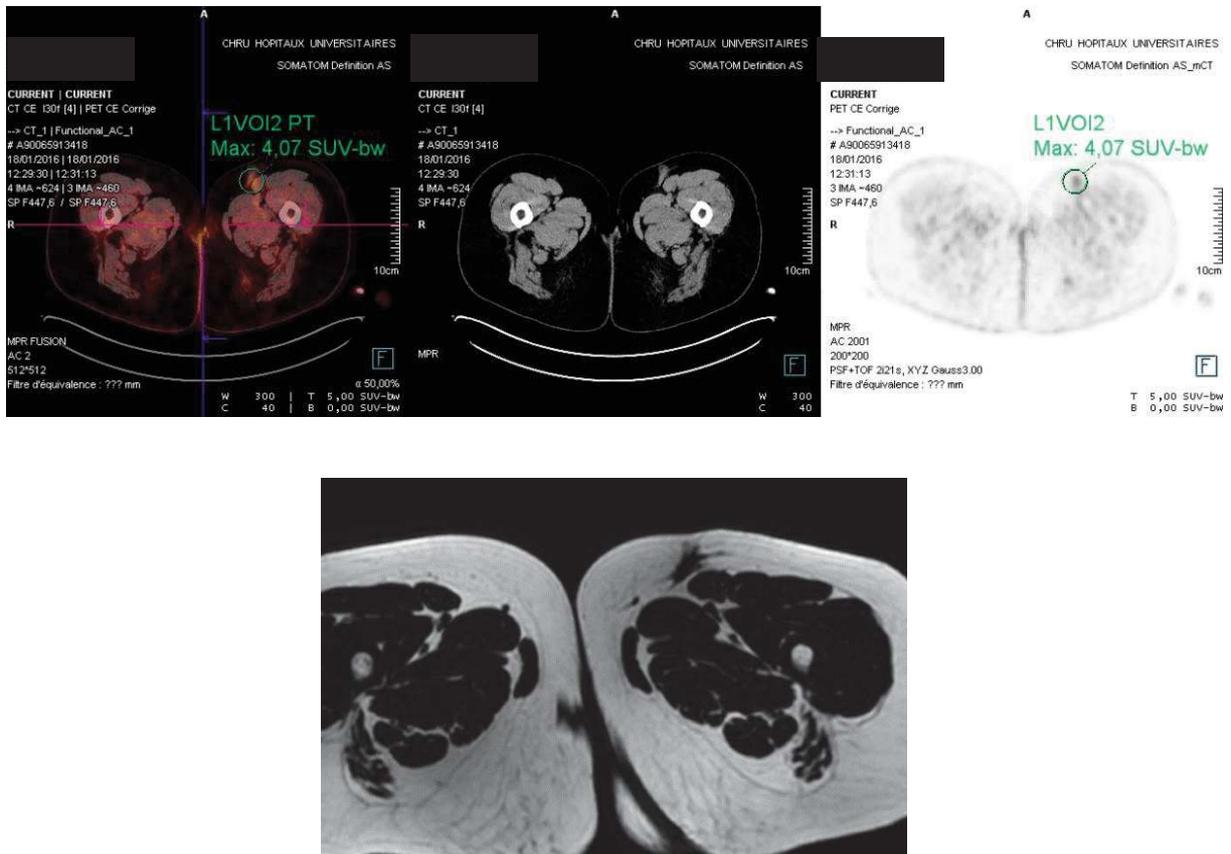
Dix gestes se compliquaient soit 26% des cryoablations. Les complications survenaient soit après traitement d'adénopathies périphériques ou de nodules sous-cutanés : une brûlure au second degré superficiel (grade 1), quatre réactions inflammatoires locales dont une avec fièvre (grade 1 et 2), un abcès hémorragique (grade 3), trois complications nerveuses à type de paresthésies et hypoesthésie transitoires (grade 1). Deux complications survenaient après le traitement de métastases profondes, il s'agissait d'une thrombose de la veine mésentérique supérieure (grade 2) après traitement d'adénopathies mésentériques et d'un pneumothorax (grade 3) après traitement d'une métastase pulmonaire.

Toutes ces complications étaient résolutes soit spontanément, soit après traitement adapté, et 4 nécessitaient une hospitalisation pour prise en charge (40%).

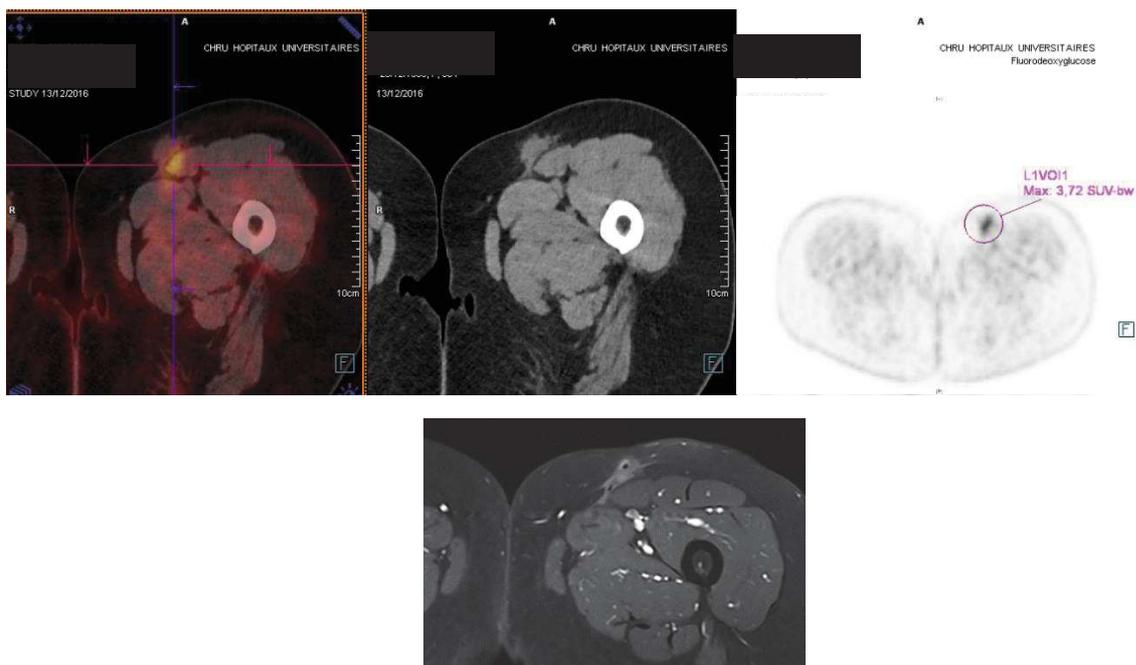
Le taux de complications post-geste n'était pas significativement plus élevé en cas de radiofréquence (p=0,25).

Figure 5. Cryoablation d'une métastase sous-cutanée de la face antérieure de cuisse droite.

a. Imageries initiales : TEP-TDM ; IRM séquence DIXON.



b. Résultats (destruction complète) : TEP-TDM à 9 mois ; IRM à 1 an (séquence T1 avec injection de gadolinium)



c. Procédure : 1. mise en place des cryosondes et hydro dissection ; 2 et 3. ice-ball (flèche bleue)

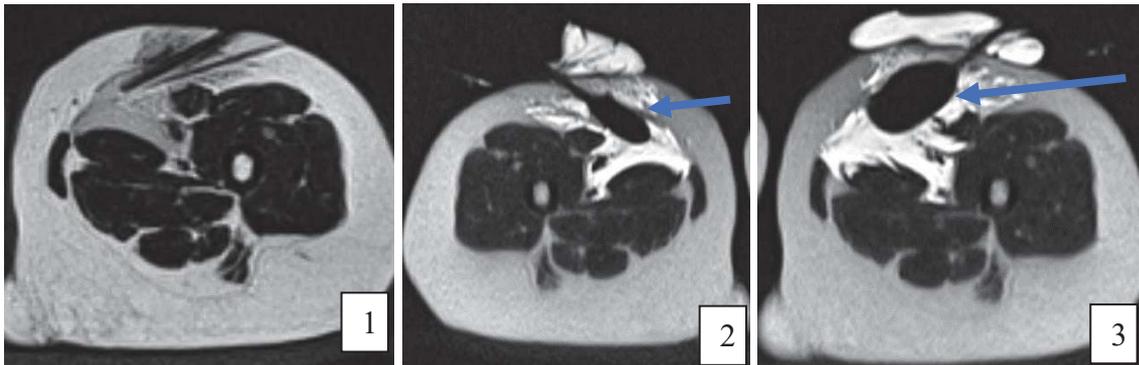


Figure 6. Cryoablation d'une métastase sus-claviculaire droite : TEP-TDM initial et à 1 an (destruction complète).

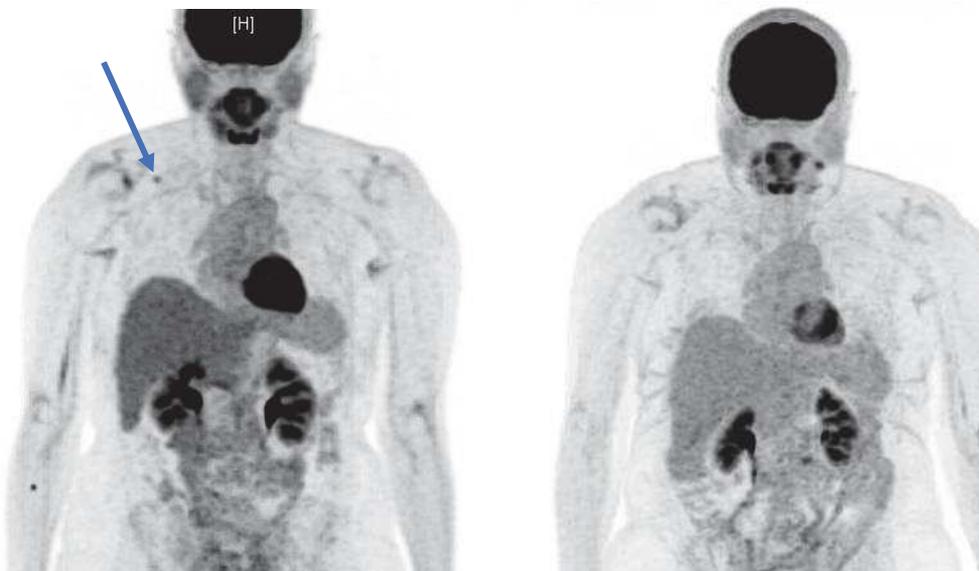
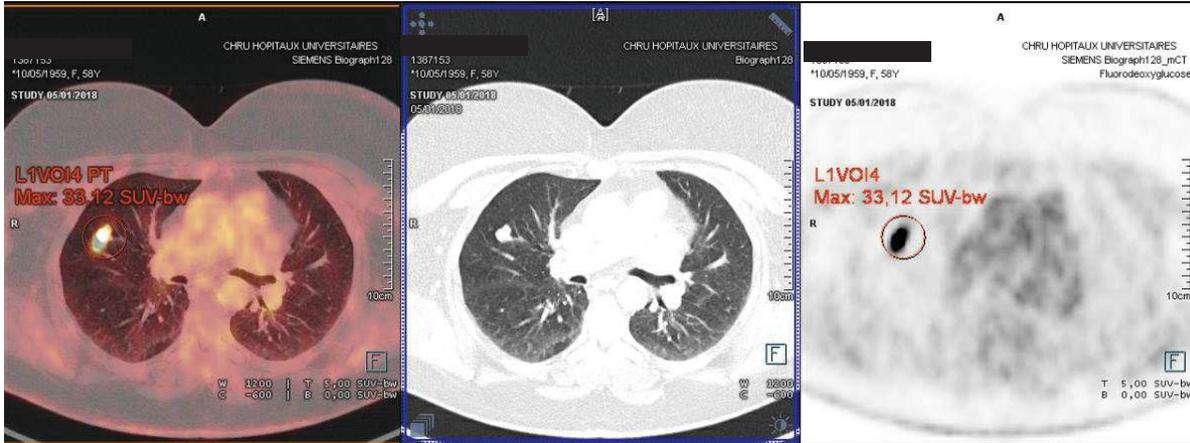
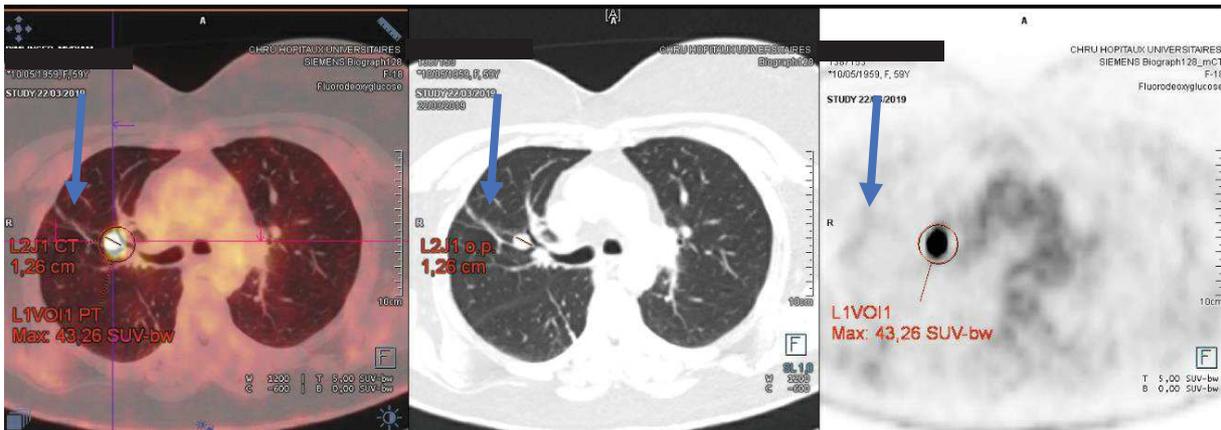


Figure 7. Thermoablation d'une métastase pulmonaire par radiofréquence :

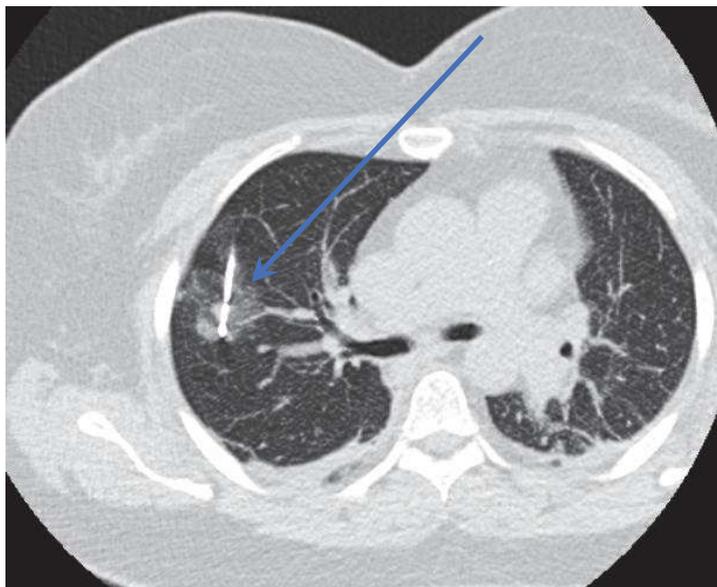
a. Métastase pulmonaire persistante sous immunothérapie : TEP-TDM initiale



b. Résultat à 1 an (TEP-TDM) : cicatrice (flèche bleue) mais apparition d'une nouvelle métastase située médialement



c. Électrode placée dans la tumeur en cours de procédure (sous contrôle TDM)



IV. DISCUSSION

Nous avons cherché à évaluer de manière rétrospective l'efficacité et la tolérance des procédures de thermo-ablation percutanée dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé dans notre centre au cours des 4 dernières années. Celles-ci ont permis, dans notre série, l'obtention d'une rémission complète de la maladie chez 23,4% de l'ensemble des patients inclus dans l'étude au terme d'une période moyenne de suivi de 19 mois, ce taux atteignant 30,5% parmi les patients chez qui le geste n'avait pas un but d'immunostimulation mais de destruction complète de la maladie métastatique. Le taux de contrôle local final était de 55,5%, et 32% des procédures étaient suivies de complications, dont l'évolution était favorable sans séquelle fonctionnelle chez tous les patients.

1. Contexte du geste de thermo-ablation

Population

Tous les patients de notre série avaient un état général conservé, même s'il s'agissait majoritairement de patients ayant un mélanome de stade IV, conformément aux recommandations de traitement du mélanome métastatique (5). La présence de stades III dans notre série s'explique par différentes raisons : il s'agissait soit de patients porteurs de métastases ganglionnaires jugées non opérables, soit de patients atteints de plusieurs métastases cutanées en transit accessibles à une chirurgie, mais où l'indication de cette dernière n'a pas été retenue en raison d'une rançon cicatricielle prévisible importante et/ou de suites post-opératoires trop lourdes.

Nature du geste et nature des métastases traitées

La cryothérapie était le geste le plus réalisé dans notre centre. La thermoablation par radiofréquence, dont l'ablation par micro-ondes, était plus facilement utilisée pour les métastases viscérales. En effet, l'ablation par radiofréquence est la technique percutanée de

première intention pour les métastases pulmonaires et hépatiques en raison notamment de sa rapidité d'exécution, sauf en cas de tumeurs larges ou à proximité de structures nobles (axe vasculaire, plèvre, bronches souches...) (21). L'ablation par radiofréquence est en effet une technique plus rapide que la cryoablation et entraînerait moins de complications lors du traitement de néoplasies hépatiques, à efficacité et mortalité équivalente, selon certaines études et surtout sur un foie cirrhotique (77).

La cryoablation permet par contre une plus grande précision et donc un meilleur contrôle thérapeutique, en raison notamment de la visibilité en imagerie de l' « ice-ball », alors qu'une zone détruite par la chaleur est moins précise du fait de la diffusion thermique (21). Cela confère un certain avantage notamment dans les tissus mous. De plus, l'utilisation simultanée possible de plus de trois sondes cryogéniques permet de traiter des zones plus étendues. Les petites structures nerveuses incluses dans la zone de cryoablation se régénèrent également peu à peu (20).

La majorité des lésions traitées dans notre série (67%) étaient des adénopathies périphériques ou des métastases des tissus mous, expliquant la prédominance de cryoablations. Plusieurs lésions pouvaient être traitées dans le même temps thérapeutique. L'association de plusieurs techniques était exceptionnelle.

Place du geste d'ablation percutanée dans la stratégie thérapeutique

On remarque dans notre étude que les gestes pouvaient être réalisés pour des objectifs différents, et il nous paraissait important de présenter les résultats en fonction de ces objectifs, afin qu'ils soient plus informatifs pour le clinicien. Il pouvait s'agir :

- De traiter une métastase unique soit nouvelle, soit ancienne et considérée comme résistante à un traitement systémique dans le cadre d'une réponse dissociée, l'objectif étant alors par sa destruction de permettre une rémission complète de la maladie. Cette

situation est conforme aux recommandations actuelles, même si l'alternative d'une chirurgie doit toujours être discutée lorsqu'elle s'avère réalisable et compatible avec un maintien satisfaisant de la qualité de vie (5). Il s'agissait de la situation la plus fréquente dans notre série (76,5% des cas). Dans le cas d'une lésion persistante sous traitement par ailleurs efficace sur d'autres métastases (réponse dissociée), ce traitement systémique était maintenu pour une durée moyenne de 6 mois.

- De réaliser une immunostimulation dans le cadre d'une maladie multi-métastatique en association à une immunothérapie, en espérant que la réduction de la masse tumorale et la libération d'antigènes tumoraux puisse favoriser la réponse générale au traitement. Dans cette situation, le geste était toujours une cryothérapie, qui présente l'avantage sur la radiofréquence de ne pas comporter de risque de dénaturation des antigènes tumoraux (cf I.4.). Un des autres objectifs du geste d'ablation et recherché particulièrement dans un cas de notre série était, par son effet cytoréducteur attendu, d'éviter qu'une lésion de grande taille ne devienne symptomatique par son caractère compressif notamment. Ce type d'utilisation n'entrant pas dans le cadre de recommandations spécifiques et en l'absence d'étude contrôlée en démontrant l'intérêt, la décision était à chaque fois discutée en RCP, et faisait l'objet d'une information au patient.

2. Efficacité de la thermo-ablation réalisée dans l'objectif d'une destruction complète

2.1. Résultats de l'ensemble des gestes réalisés dans cet objectif

Lorsque l'objectif était la destruction complète d'une lésion, celui-ci était atteint de manière initiale dans 78% des cas et maintenu dans 55,5% des cas. Le geste permettait alors une rémission complète jusqu'à la fin de la période de suivi dans 30,5% de ces cas (et 23% de l'ensemble des patients inclus).

Comparaison avec les données de la littérature

A notre connaissance, notre étude est la seule décrivant l'efficacité des gestes de thermoablation sur les métastases de mélanome cutané, toutes localisations confondues, en dehors de l'étude de Rauch et coll, réalisée par l'équipe de Radiologie Interventionnelle de notre centre et portant sur trois patients atteints d'un mélanome de stade III traité par cryoablation guidée par IRM, qui sont inclus dans notre série. Le contrôle local à 18 mois était de 87,5% (12). Nos chiffres sont inférieurs à ceux observés dans le traitement d'autres néoplasies d'après certaines publications, dont la majorité évaluaient le succès précoce sur les premières imageries post-gestes :

- Pour le carcinome rénal, Atwell et coll. obtenaient un taux de contrôle local de 95% après cryoablation (78),
- Pour les tumeurs pulmonaires primitives, le taux contrôle local était de 80 à 90% après ablation par radiofréquence (79) et 81% à un an après cryoablation, avec un taux de rémission complète à un an de 30% (80),
- Pour les cancers du sein, le taux de contrôle local post cryoablation était de 93%, et de 76% à un an pour les tumeurs de plus de 3 cm (81),
- Pour les tumeurs des tissus mous, le contrôle local était évalué à 97% à 21 mois et 67% pour les tumeurs osseuses après cryoablation (10).

Le taux de récurrence locale dans notre série était de 28,5%. Ce taux est supérieur à ceux observés dans la littérature, se rapprochant de celui des métastases hépatiques du cancer colorectal après thermo-ablation, allant de 11,1 à 25% (81). Dans la série de Marin et coll, le taux de récurrence post-cryoablation rénale était de 4% et de 13% en cas d'ablation par radiofréquence, dans une autre série il était de 7,7% après cryoablation (82).

Ces différences peuvent s'expliquer par plusieurs raisons, la première étant que ces séries évaluent majoritairement le traitement de tumeurs primitives et non de métastases. D'autre part, ces séries étudient l'efficacité des thermoablations organe par organe alors que, même s'il s'agit principalement d'adénopathies ou de nodules sous-cutanés dans notre série, les organes atteints différaient. Par ailleurs, nous n'avons pas évalué la taille initiale de la lésion cible, qui est corrélée à la probabilité de succès local.

Place de la thermoablation versus chirurgie et radiothérapie stéréotaxique

La résection chirurgicale des métastases de mélanome, lorsque la maladie est oligo-métastatique, est un traitement de référence et a montré de bons résultats (83–85). Il n'y a pas à ce jour d'études comparant l'efficacité de la chirurgie de métastases de mélanome versus l'ablation percutanée, cependant les techniques ablatives sont moins invasives et permettent d'accéder à des tumeurs non résécables chirurgicalement (85). Dans d'autres néoplasies, ces dernières ont montré une réduction de la morbi-mortalité et un coût plus faible (86,87). Néanmoins, le contrôle histologique de la résection complète et des marges de résection n'est pas possible avec la thermo-ablation, et la chirurgie reste le traitement de référence à discuter en première intention lorsqu'un traitement local d'une métastase de mélanome est envisagé.

La radiothérapie stéréotaxique a aussi montré de bons résultats en terme de contrôle local pour des tumeurs primitives et secondaires et constitue également une alternative en cas de lésion profonde ou non accessible à une chirurgie (88). Les métastases de mélanome peuvent être traitées par radiothérapie stéréotaxique, malgré la réputation de radiorésistance du mélanome à des doses conventionnelles. Peu d'études évaluent néanmoins son efficacité sur les métastases extra-cérébrales de mélanome. Dans une série de 31 patients atteints d'un mélanome de stade IV oligo-métastatique et excluant les métastases cérébrales, le taux de contrôle local après radiothérapie stéréotaxique était de 96% à 12 mois et 82% à 24 mois (89), soit des taux supérieurs à ceux de notre série. Cependant, seuls 21% des patients étaient en vie à 24 mois

dans cette série et le taux de progression était proche du nôtre (74% versus 69,5%). La radiothérapie stéréotaxique pourrait aussi potentialiser la réponse anti tumorale du mélanome à l'immunothérapie (90). Elle pourrait donc aussi avoir un intérêt dans le traitement du mélanome avancé, cependant le peu de données existant dans la littérature ne nous permet pas de lui donner priorité par rapport à la thermo-ablation. Son utilisation pour les métastases pulmonaires pourrait être avantageuse afin d'éviter le risque de pneumothorax, survenant dans 50% des cas après traitement d'une métastase pulmonaire dans notre série, avec risque de pneumopathie post-radique néanmoins (6,5% des cas d'une série de 700 patients (91)).

Analyse de la population en réponse complète

Dans notre série, la réponse complète était maintenue à la fin du suivi pour 43% des cas traités pour une métastase résiduelle versus 27,5% des cas traités pour une métastase récente naïve d'immunothérapie. Cette différence observée n'est pas statistiquement significative mais ce résultat montre un intérêt particulier de la thermo-ablation dans cette situation clinique non rare et encourage à notre sens la poursuite de cette pratique. L'immunothérapie devrait alors être poursuivie au moins 6 mois après la rémission complète.

Lorsqu'il s'agit de la thermoablation d'une lésion récente, le profil de ces cas en rémission complète était relativement similaire puisque les lésions traitées étaient majoritairement des adénopathies périphériques et des nodules sous-cutanés (plusieurs lésions étaient traitées de façon simultanée dans la moitié des cas) plutôt que des métastases viscérales. La cinétique d'évolution de la maladie était lente dans 75% des cas, les métastases apparaissant plusieurs années après le diagnostic du mélanome, en faible nombre et espacées dans le temps. Ces éléments (nature des métastases, cinétique de croissance) pourraient constituer des facteurs déterminants de la probabilité de rémission prolongée après la thermo-ablation et sont à considérer lors de la décision thérapeutique.

Influence de la technique utilisée

Nous n'avons pas observé de différence significative entre cryothérapie et radiofréquence en termes de taux de destruction complète de la lésion initialement, de survenue de nouvelles lésions à distance, ou de décès.

Le taux de récurrence locale apparaissait plus important en cas d'ablation par radiofréquence (37,5%) qu'en cas de cryoablation (15%) sous réserve de notre faible effectif d'ablations par radiofréquence (n=8), ce qui mériterait peut-être d'être étudié afin de déterminer si le type de technique influence le risque de récurrence locale dans le cas des métastases de mélanome. Dans le carcinome hépatocellulaire, cette différence n'est pas observée (77,92). Ces récurrences survenaient après destruction initiale d'allure complète et principalement après traitement de métastases pulmonaires dans notre série. Une série portant sur 20 patients atteints de métastases hépatiques de mélanomes cutanés et oculaires et traités par thermo-ablation par radiofréquence rapportait un taux de destruction initiale de 89% (versus 100% dans notre série) et un taux de récurrence de 13% (versus 37,5% dans notre série) (93). Le taux de récurrence était plus important dans notre série, ce qui pourrait s'expliquer par notre faible effectif mais aussi car il concernait à la fois des métastases hépatiques (33%) et pulmonaires (67%) contrairement à la série de Bale et coll. De plus, celle-ci incluait des patients ayant des mélanomes oculaires, rendant les populations de patients peu comparables.

2.2. Apport de l'immunothérapie adjuvante associé à la thermo-ablation d'une lésion récente

Plus de la moitié des gestes étaient associés à un traitement systémique à visée oncologique dans notre série, et il s'agissait dans presque tous les cas d'une immunothérapie.

Choix de l'immunothérapie :

Les anti-PD1 étaient plus utilisés que les anti-CTLA4. Ils ont en effet démontré leur supériorité sur la survie et ont un meilleur profil de tolérance (94). Le pembrolizumab était plus utilisé que

le nivolumab, ce qui s'explique par les habitudes de notre centre et par le choix des patients, préférant souvent les modalités d'utilisation du pembrolizumab (perfusion toutes les trois semaines versus tous les 15 jours pour le nivolumab pendant la majorité de la durée de l'étude, la possibilité de réaliser des perfusions mensuelles de nivolumab étant récente).

Résultats selon l'association ou non à une immunothérapie adjuvante :

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative en termes de taux de contrôle local et de taux de rémission complète selon que le geste était associé ou non à une immunothérapie (67% versus 55% et 33% versus 25%, respectivement), bien qu'il existe une tendance à un meilleur contrôle dans le premier cas. Cette absence de significativité statistique résulte vraisemblablement d'un manque de puissance, nos effectifs étant trop faibles au vu de l'effet relativement modeste de l'immunothérapie adjuvante dans les études déjà publiées.

Ces résultats se rapprochent de ceux de Kim et coll, évaluant un traitement combinant cryoablation et immunothérapie par pembrolizumab ou ipilimumab chez des patients de stade III ou IV ayant au moins une lésion accessible à la cryothérapie. Le taux de contrôle local à 12 semaines dans leur série était de 75% (65), versus 89% dans notre série en contrôle précoce et 67% à la fin de la période de suivi.

Si plusieurs essais thérapeutiques montrent qu'un traitement par ipilimumab, nivolumab ou pembrolizumab administré après résection chirurgicale complète de métastases ganglionnaires ou viscérales de mélanome permet un allongement de la survie sans progression, aucun impact n'a pu pour l'instant être démontré sur la survie globale avec les anti-PD1 (50,51). Ces traitements exposent les patients à des effets secondaires immunologiques non rares et potentiellement graves, et le nombre de patients semblant bénéficier réellement du traitement en situation adjuvante, s'il est difficile à calculer de manière précise actuellement, paraît tout de même assez faible (10 à 20% des patients). Malgré l'absence actuelle de démonstration d'une

supériorité de l'administration d'un de ces traitements en situation adjuvante par rapport à une utilisation à but curatif après détection de métastases au cours de la surveillance, une AMM a néanmoins été accordée pour le nivolumab et le pembrolizumab en France dans cette indication, une décision qui peut apparaître prématurée.

Dans notre série, s'il existe sans doute un bénéfice modeste de l'immunothérapie adjuvante après thermoablation sur la progression de la maladie, celui-ci ne nous permet pas d'émettre de recommandation sur son intérêt en pratique clinique. La décision doit donc être prise au cas par cas pour chaque patient, en tenant compte des conséquences possibles en termes d'effets secondaires.

3. Impact éventuel de la thermoablation d'une lésion sur la réponse à l'immunothérapie des lésions à distance

L'évolution chez la majorité des patients pour lesquelles le geste ne pouvait être réalisé dans l'objectif d'une rémission complète en raison de la présence d'autres métastases à distance ou d'une lésion non destructible à 100% n'était pas satisfaisante. En effet, aucun de ces patients n'a observé de rémission complète à la fin du suivi, tous voyant apparaître d'autres métastases à distance et 80% des patients finissant par mourir de leur maladie après un délai médian de 17 mois. Cette évolution défavorable s'explique sans doute par une maladie plus avancée chez ces patients, pluri-métastatiques ou ayant une masse tumorale importante. En effet, dans la majorité de ces cas (70%), le mélanome avait une cinétique de croissance rapide même si un seul patient avait des métastases cérébrales avant la thermo-ablation. De plus, seuls 20% de ces patients étaient encore en vie après une moyenne de suivi de 25 mois, contre 38,7% des patients à 5 ans selon les données récentes d'une grande série de patients atteints d'un mélanome avancé non résécable sous pembrolizumab, ce qui témoigne à notre sens d'une gravité plus importante de la maladie chez ces malades (95).

Nous avons analysé de manière plus détaillée le taux de réponse chez les 10 patients ayant eu un geste de thermoablation à but immunostimulateur, puisqu'il existe un rationnel scientifique suggérant la possibilité d'un effet synergique de l'association cryo-immunothérapie (cf I.4). Une réponse initiale était tout de même observée chez 4 (40%) de ces patients, dont 1 (10%) avec une réponse complète et 3 (30%) avec une réponse partielle.

Ces données, sous réserve du très faible effectif, sont compatibles avec les taux de réponse observés au cours des essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité de l'immunothérapie chez des patients atteints d'un mélanome avancé non résecable et ayant abouti à l'AMM des anti-PD1. Pour le pembrolizumab, les taux de réponse globale variaient en effet entre 33% (96) et 33,7% (97) avec des taux de réponse complète respectifs de 8 et 6,1%, tandis que pour le nivolumab les taux de réponse globale variaient entre 29% (98) et 40% (99) avec des taux de réponse complète respectifs de 3 et 7,6%. On notera d'une part que pour 4 patients parmi les 10 de notre série, l'immunothérapie administrée était l'ipilimumab, un anti-CTLA4 pour lequel le taux de réponse global attendu est plus faible qu'avec les anti-PD1, d'environ 19% (100). D'autre part, tous les patients de ce sous-groupe étaient traités pour un mélanome multi-métastatique (stade IV), alors que les essais publiés dont sont issus ces chiffres de réponse comportent tous une population de patients de stade III non résecable dont le pronostic est meilleur.

Les résultats observés sur ce petit sous-groupe de patients semblent donc pencher vers un bénéfice de l'utilisation d'une cryothérapie à but immunostimulateur, même s'il n'est pas possible de l'affirmer. L'absence de patient ayant bénéficié d'une réponse prolongée est à mettre en perspective avec la très faible proportion de patients présentant une réponse complète à une immunothérapie par pembrolizumab à 5 ans de suivi, qui n'est que de 3% (95). Des recherches complémentaires seront donc nécessaires afin d'établir l'éventuel bénéfice clinique de ce type d'intervention à but immunostimulateur chez les patients atteints de mélanome multi-

métastatique. Un tel bénéfice semble exister dans d'autres types de cancers. En effet, l'étude de Niu et coll, rétrospective, suggère dans le cancer de la prostate métastatique un allongement de la survie globale lorsque les patients étaient traités par cryo-immunothérapie (versus chimiothérapie, cryothérapie ou immunothérapie seules, (67)). Des recherches se poursuivent à ce sujet et une étude, actuellement en cours de recrutement aux USA, s'intéresse à l'effet d'une cryoablation avec injection de cellules dendritiques associée au pembrolizumab dans des lésions de mélanome de stade III ou IV en échec d'une première ligne d'anti-PD1 (NCT03325101, (74)).

Parmi les 4 cas où une réponse était observée dans notre série, l'immunothérapie avait été débutée avant la réalisation du geste dans 75% des cas (versus 33% des cas chez les non-répondeurs), ce qui pourrait avoir une importance sur la réponse observée. En effet, sur le plan physiopathologique, l'immunothérapie permettant un lever d'inhibition de la réponse immunitaire anti tumorale (cf I.3.), une cure préalable au geste permettrait de « préparer » le système immunitaire à l'arrivée des antigènes tumoraux non dénaturés relargués à la suite de la cryoablation, permettant une meilleure réponse à l'immunothérapie (57) (Figure 8).

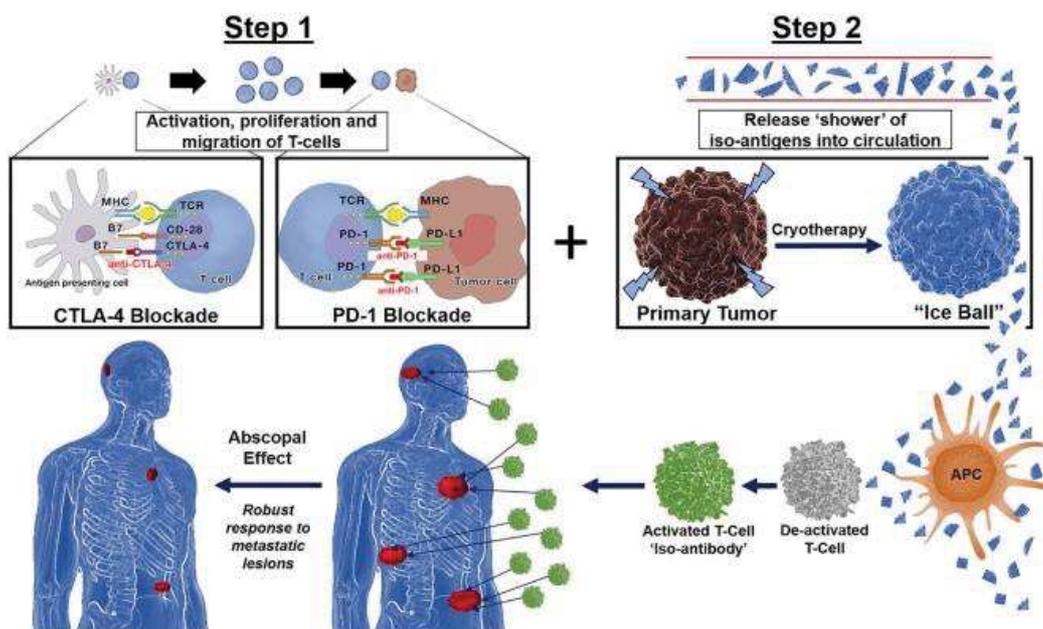


Figure 8. Rationnel immunologique à la réalisation d'une cure d'immunothérapie préalable à une cryoablation sélective (57).

4. Effets secondaires et sécurité des procédures de thermo-ablation

Environ un tiers des procédures étaient suivies d'une complication. Aucune de ces complications n'a engagé le pronostic vital ni fonctionnel mais on remarquait néanmoins 4 complications de grade 3 notamment dans le cadre du traitement de métastases viscérales ou profondes, avec 17% d'hospitalisation post-geste pour une complication. Ces complications étaient toujours résolutive spontanément ou après traitement adapté. Ces résultats confirment la bonne tolérance globale des gestes d'ablation percutanée guidée par l'imagerie.

Si les taux de complications rapportés dans la littérature étaient généralement plus faibles, ces chiffres concernaient des complications plus sévères de grade minimale 2 voire 3. Pour les tumeurs rénales, il était de 6 à 9% et 15 à 17% en cas de tumeurs larges (14). Pour les cancers du sein, il était de 2% selon une série (81). Après cryoablation pulmonaire, le taux de pneumothorax était tout de même de 33% (80).

Du fait de ses indications (cf IV.1.), l'ablation par radiofréquence semblait se compliquer plus fréquemment que la cryoablation, même si cette différence n'est pas statistiquement significative dans notre série, ce qui peut s'expliquer par notre faible effectif. En effet, l'ablation par radiofréquence est plus utilisée pour les métastases viscérales, profondes, alors que la cryoablation est préférée en cas d'adénopathies périphériques ou de nodules des tissus mous. L'accessibilité et la nature de la lésion peuvent expliquer cette différence.

La thermo-ablation percutanée en traitement curatif du mélanome avancé apparaît finalement comme une technique fiable, entraînant peu d'effets indésirables graves et sans séquelle fonctionnelle. Dans notre série, elle a permis d'obtenir une rémission complète de la maladie chez 30% des patients traités dans ce but au terme de la période de suivi. Son avantage majeur par rapport à la chirurgie est son caractère peu invasif, et sa place par rapport à la radiothérapie

stéréotaxique reste à déterminer. Le traitement d'adénopathies périphériques et/ou de métastases des tissus mous chez des patients atteints d'un mélanome dont la croissance est lente ou oligo-métastatique semble être la situation idéale pour obtenir et maintenir une réponse complète. La thermo-ablation nous paraît prendre une place intéressante dans le traitement de métastases résiduelles après réponse dissociée à une immunothérapie par ailleurs efficace et poursuivie, situation où un chirurgien pourrait hésiter à intervenir. Nos résultats très préliminaires concernant son utilisation dans un but immunostimulateur chez des patients multi-métastatiques nous paraissent encourageants malgré l'absence d'évolution favorable chez le petit nombre de patients traités, et des études complémentaires seraient nécessaires.

Un avantage majeur des procédures interventionnelles guidées par l'imagerie est qu'elles sont susceptibles de permettre l'administration intra-lésionnelle d'une immunothérapie. Celle-ci, en étant injectée directement au cœur de la métastase, pourrait de manière théorique avoir une meilleure efficacité tout en réduisant le risque d'effets indésirables de l'immunothérapie systémique. Elle pourrait aussi être combinée à une cryothérapie, dans le même temps thérapeutique ou après celle-ci, à nouveau dans l'espoir d'un effet synergique de l'association de ces deux traitements sur la réponse antitumorale. Afin d'étudier la faisabilité d'une telle association, notre centre vient de débiter une étude clinique nommée CRIRIN (NCT03949153, (101)), dont les inclusions sont en cours. S'adressant à des patients atteints de mélanome de stade III, elle consiste en l'administration séquentielle d'une perfusion de nivolumab, puis de la cryoablation d'une adénopathie cible, puis de l'injection d'ipilimumab dans la lésion préalablement détruite, suivie d'un curage ganglionnaire quelques semaines plus tard. Ses résultats pourraient amener à la réalisation de ce type de procédure chez des patients atteints de mélanome avancé non résecable, ouvrant de nouvelles possibilités thérapeutiques chez ces patients.

Enfin, bien qu'hors champ du travail de cette thèse, il nous a semblé important de souligner l'intérêt que peuvent aussi apporter les procédures de thermo-ablation percutanée en situation palliative. Treize procédures ont été réalisées dans ce contexte dans notre centre entre 2014 et 2018. Il s'agissait de gestes visant à diminuer une masse tumorale compressive et/ou douloureuse, permettant une amélioration de la qualité de vie des patients. Ceci illustre la place importante que prennent les gestes de radiologie interventionnelle dans la prise en charge des patients atteints de cancers au quotidien, et la chance particulière qu'ont les patients et les cliniciens de notre centre de pouvoir en bénéficier.

V. CONCLUSION

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique décrivant les conditions et l'impact de l'utilisation des procédures de thermoablation dans la prise en charge du mélanome avancé. Celle-ci a porté sur 47 gestes d'ablation percutanée guidée par l'imagerie dont 37 cryoablations, 8 ablations par radiofréquence et 2 gestes combinés. Il s'agissait de tous les gestes d'ablation percutanée à but curatif réalisés dans le service de Radiologie Interventionnelle de notre centre de 2014 à 2018, chez des patients atteints de mélanome de stade III ou IV pris en charge dans le service de Dermatologie du CHU de Strasbourg. La durée moyenne de suivi de 19 mois (1 à 52 mois) après le geste permettait un assez bon recul sur l'évolution des patients après traitement.

La cryoablation était le geste le plus utilisé et les métastases étaient dans 67% des cas des adénopathies périphériques ou des métastases des tissus mous. La thermoablation était associée dans 58% des cas à un traitement systémique à visée oncologique, qui était dans presque tous les cas une immunothérapie.

Les gestes étaient réalisés principalement dans deux situations différentes :

- soit dans l'objectif d'une rémission complète de la maladie après le geste, chez des patients ayant une métastase isolée récente, ou dans le cadre d'une métastase résiduelle résistant au traitement systémique à visée oncologique dans le cadre d'une réponse dissociée (76,5% des cas),
- soit dans l'objectif de potentialiser la réponse à une immunothérapie, en présence d'autres lésions à distance ou d'une lésion de grande taille non accessible à un traitement destructeur, dans l'espoir d'un effet synergique de l'association cryo-immunothérapie sur la réponse antitumorale (21,5% des cas). S'il existe un rationnel scientifique pour ce type d'association, le bénéfice en pratique clinique reste à démontrer dans le mélanome.

Lorsque l'objectif était la rémission complète après destruction d'une lésion, ce résultat était initialement atteint dans 78% des cas et se maintenait jusqu'à la fin du suivi dans 30,5% des cas. Le taux de contrôle local final était de 55,5%.

Le maintien d'une réponse complète était observé chez 43% des patients lorsqu'il s'agissait du traitement d'une lésion résiduelle après réponse dissociée à un traitement systémique, contre 27,5% des patients traités pour une métastase isolée de découverte récente.

Dans cette dernière situation, la différence en termes de taux de contrôle local final (67% versus 55%) et de taux de rémission complète persistante (33% versus 25%) selon l'association ou non de la thermo-ablation à une immunothérapie adjuvante n'était pas significative, probablement en raison d'un trop faible effectif. Ceci fait discuter l'association d'une immunothérapie adjuvante à la thermoablation lorsque la destruction complète de la cible est obtenue, ce qui revient à poser la question de l'intérêt de l'immunothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints de mélanome de stade IV. Même si nos résultats semblent pencher vers un effet bénéfique de l'immunothérapie adjuvante, cette question ne pourra être résolue que par la réalisation d'essais contrôlés, et en l'absence de bénéfice démontré actuellement, l'opportunité de ce traitement doit se discuter au cas par cas après information du patient sur les effets secondaires encourus.

Notre étude est, à notre connaissance, une des seules séries évaluant l'efficacité de la thermoablation sur les métastases de mélanome cutané. Si ces résultats ne sont pas aussi bons que ceux observés dans la littérature lors du traitement d'autres néoplasies par thermoablation percutanée, ces derniers concernent dans la majorité des cas le traitement initial de tumeurs primitives et non la prise en charge d'une maladie métastatique. La cinétique de croissance du mélanome et le type de métastase traitée (adénopathie périphérique et nodule sous-cutané versus métastase viscérale) sont probablement des facteurs déterminants des chances de succès de la procédure.

Lorsque l'objectif de la procédure n'était pas la destruction complète d'une lésion solitaire, mais l'espoir d'un effet immunostimulateur en complément d'un traitement systémique par immunothérapie (10 patients), aucun patient n'était en rémission complète à la fin du suivi, et 80% des patients sont décédés après une durée médiane de 17 mois. Une réponse complète ou partielle était néanmoins observée chez 40% des patients, dans la fourchette haute de l'efficacité attendue d'une monothérapie par anti-PD1 dans cette population, et ce alors que le traitement systémique associé n'était pas une immunothérapie anti-PD1 mais un traitement réputé moins efficace dans la moitié des cas. Ces données laissent entrevoir un rôle potentiellement bénéfique de la procédure de cryoablation à but immunostimulateur dans ce contexte, une question qui mérite d'être étudiée par la réalisation d'essais contrôlés.

Un tiers des procédures de thermoablation se compliquaient, avec nécessité d'hospitalisation dans la moitié des cas. L'évolution était favorable chez tous les patients, sans séquelle fonctionnelle. Une information doit donc être délivrée au malade lorsque ce type de prise en charge est envisagé. Le choix du type de technique (cryoablation ou ablation par radiofréquence) n'influçait pas les résultats.

Au total, notre travail met en lumière la place importante qu'occupent actuellement les procédures de thermo-ablation percutanée guidée par l'imagerie dans la prise en charge du mélanome avancé au sein de notre centre. Elles ont contribué, en association ou non à un traitement systémique, à l'obtention d'une réponse complète chez 23% des patients traités, au prix d'effets indésirables qui ont parfois nécessité une hospitalisation, mais dont l'évolution était favorable sans séquelle. Elles nous ont paru particulièrement intéressantes chez les patients en réponse dissociée à un traitement systémique afin d'éradiquer une lésion réfractaire. Leur place reste à préciser, de même que leur rôle dans l'optimisation de la réponse à l'immunothérapie en cas de maladie multi-métastatique. La perspective d'associer une

immunothérapie in situ au geste de thermoablation pourrait représenter un progrès majeur dans la prise en charge d'une maladie dont le pronostic au stade métastatique reste sombre.

VU

Strasbourg, le 23 / 9 / 19

Le Président du Jury de thèse,

Pr Bernard CRIBIER

Professeur Bernard CRIBIER
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Service de Dermatologie
1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG Cedex
67 10 5802 2

VU et approuvé

Strasbourg, le ... 25 SEP. 2019 ...

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,



Pr Jean SIBILIA

Annexe 2 : Classification pTNM de l'AJCC du mélanome cutané, 8^{ème} édition, 2017.

AJCC Melanoma of the Skin Staging 8th Edition

Definitions

Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Melanoma in situ
- T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- T2** Melanomas 1.1 - 2.0 mm
- T3** Melanomas 2.1 - 4.0 mm
- T4** Melanomas more than 4.0 mm

NOTE: a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and thickness as shown below:

T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS
T1	≤1.0	a: Breslow < 0.8 mm w/o ulceration b: Breslow 0.8-1.0 mm w/o ulceration or ≤ 1.0 mm w/ ulceration.
T2	1.1-2.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T3	2.1-4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

- NX** Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example previously removed for another reason)
- N0** No regional metastases detected
- N1-3** Regional metastases based on the number of metastatic nodes, number of palpable metastatic nodes on clinical exam, and presence or absence of MSI²

NOTE: N1-3 and a-c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	# NODES	CLINICAL DETECTABILITY/MSI STATUS
N1	0-1 node	a: clinically occult ¹ , no MSI ² b: clinically detected ¹ , no MSI ² c: 0 nodes, MSI present ²
N2	1-3 nodes	a: 2-3 nodes clinically occult ¹ , no MSI ² b: 2-3 nodes clinically detected ¹ , no MSI ² c: 1 node clinical or occult ¹ , MSI present ²
N3	>1 nodes	a: >3 nodes, all clinically occult ¹ , no MSI ² b: >3 nodes, ≥1 clinically detected ¹ or matted, no MSI ² c: >1 nodes clinical or occult ¹ , MSI present ²

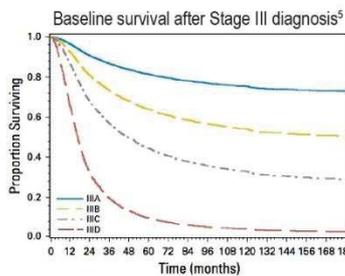
Distant Metastasis (M)

- M0** No detectable evidence of distant metastases
- M1a** Metastases to skin, sub cutaneous, or distant lymph nodes
- M1b** Metastases to lung
- M1c** Metastases to all other visceral sites
- M1d** Metastases to brain

NOTE: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	Serum LDH
M1a-d	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Not assessed
M1a-d(0)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Normal
M1a-d(1)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS										
Clinical Staging ³				Pathologic Staging ⁴						
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0			
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0			
Stage IB	T1b	IB	T1b			
	T2a		T2a			
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0			
	T3a		T2a			
Stage IIB	T3b	IIB	T3b			
	T4a		T4a			
Stage IIC	T4b	IIC	T4b			
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0			
		T1-2a	N2a	..			
	T0	N1b-c	M0		
	T1-2a	N1b-c	..		
	T1-2a	N2b	..		
	T2b-3a	N1a-2b	..		
		IIIC	T0	N2b-c	M0		
			T0	N3b-c	..		
			T1a-3a	N2c-3c	..		
			T3b-4a	Any N	..		
			T4b	N1a-2c	..		
			T4b	N3a-c	M0		
Stage IV	Any N	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1			



Stage	Conditional, 5-year survival (%) ⁵	
	Baseline	3y survivors
IIIA	81.4	83.1
IIIB	64.0	76.0
IIIC	44.5	66.7
IIID	9.8	40.6

Notes

- ¹Nodes are designated as 'clinically detectable' if they can be palpated on physical exam and are confirmed melanoma by pathology following excision/biopsy.
- ²MSI comprise any satellite, locally recurrent, or in transit lesions.
- ³Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.
- ⁴Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 and I patients are the exceptions; they do not necessarily require pathologic evaluation of their lymph nodes. Physicians should 'discuss and consider' SLNB for patients with T1b Stage IA disease; physicians should 'discuss and offer' SLNB for patients with Stage IB disease.
- ⁵From Haydu et al., Journal of Clinical Oncology, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France Edition 2017. Le mélanome cutané. Institut national du cancer ; 2017.
2. Corrie P, Hategan M, Fife K, Parkinson C. Management of melanoma. *Br Med Bull.* sept 2014;111:149-62.
3. Survival Rates for Melanoma Skin Cancer. American Cancer Society, cancer.org. 2019.
4. Gupta A, Gomes F, Lorigan P. The role for chemotherapy in the modern management of melanoma. *Melanoma Manag.* mai 2017;4:125-36.
5. Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Recommandations. Société française de dermatologie en partenariat avec l'Institut national du cancer; 2017.
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201-17.
7. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2015;26:126-32.
8. Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, Koch G, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol* 2016;33:140.
9. Jain SK, Dupuy DE, Cardarelli GA, Zheng Z, DiPetrillo TA. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary malignancies: combined treatment with brachytherapy. *Am J Roentgenol.* sept 2003;181:711-5.
10. McMenomy BP, Kurup AN, Johnson GB, Carter RE, McWilliams RR, Markovic SN, et al. Percutaneous cryoablation of musculoskeletal oligometastatic disease for complete remission. *J Vasc Interv Radiol.* févr 2013;24:207-13.
11. Shashank A, Shehata M, Morris DL, Thompson JF. Radiofrequency ablation in metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* mars 2014;109:366-9.
12. Rauch A, Cazzato RL, Garnon J, Shaygi B, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. MRI-Guided Cryoablation of In-Transit Metastases from Cutaneous Melanoma: A Brief Report on a Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2017;40:1285-9.
13. Weld KJ, Landman J. Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumours. *BJU Int.* déc 2005;96:1224-9.
14. Buy X, Lang H, Garnon J, Gangi A. Percutaneous ablation of renal tumors: radiofrequency ablation or cryoablation?. *J Radiol.* sept 2011;92:774-88.

15. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. nov 1998;37:171-86.
16. Aarts BM, Klompenhouwer EG, Rice SL, Imani F, Baetens T, Bex A, et al. Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy. *Insights Imaging*. mai 2019;10:53.
17. Waitz R, Solomon SB, Petre EN, Trumble AE, Fassò M, Norton L, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res*. janv 2012;72(2):430-9.
18. Gangi A, Buy X. Percutaneous bone tumor management. *Semin Interv Radiol*. juin 2010;27(2):124-36.
19. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer*. 15 nov 2008;113(10):2671-80.
20. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases-- why cryoablation? *Skeletal Radiol*. sept 2009;38(9):835-9.
21. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics*. sept 2014;34(5):1344-62.
22. Pediconi F, Marzocca F, Cavallo Marincola B, Napoli A. MRI-guided treatment in the breast. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2018;48(6):1479-88.
23. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *Radiology*. oct 2014;273(1):241-60.
24. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. févr 2011;258(2):351-69.
25. Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. nov 2017;189(11):1055-66.
26. Tasu J-P, Vesselle G, Herpe G, Richer J-P, Bouceebi S, Vélasco S, et al. Électroporation irréversible du cancer du pancréas. *J Radiol*. déc 2016;97:574-81.
27. Chouaib S, El Hage F, Benlalam H, Mami-Chouaib F. Immunotherapy of cancer: promise and reality. *Med Sci*. sept 2006;22(8-9):755-9.
28. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. juill 2012;30(21):2678-83.

29. Gata VA, Lisencu CI, Vlad CI, Piciu D, Irimie A, Achimas-Cadariu P. Tumor infiltrating lymphocytes as a prognostic factor in malignant melanoma. Review of the literature. *J BUON*. juin 2017;22(3):592-8.
30. Muroyama Y, Nirschl TR, Kochel CM, Lopez-Bujanda Z, Theodros D, Mao W, et al. Stereotactic Radiotherapy Increases Functionally Suppressive Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(11):992-1004.
31. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Ciavattone NG. Radiotherapy Both Promotes and Inhibits Myeloid-Derived Suppressor Cell Function: Novel Strategies for Preventing the Tumor-Protective Effects of Radiotherapy. *Front Oncol*. 2019;9:215
32. Dunn GP, Lewis JS, Sunwoo JB, Uppaluri R. Spontaneous regression of cutaneous head and neck melanoma: implications for the immunologic control of neoplasia. *Head Neck*. févr 2008;30(2):267-72.
33. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*. août 2010;11(8):790-6.
34. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 20 mai 2008;148(10):728-36.
35. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 11 2017;545(7653):175-80.
36. Robert C. Immunothérapie du mélanome : comment rompre la tolérance ? *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:709-13.
37. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget*. 31 oct 2017;8(62):106132-42.
38. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *ImmunoTargets Ther*. 7 juin 2018;7:35-49.
39. Bracarda S, Eggermont AMM, Samuelsson J. Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer*. janv 2010;46(2):284-97.
40. Alexandrescu DT, Ichim TE, Riordan NH, Marincola FM, Di Nardo A, Kabigting FD, et al. Immunotherapy for melanoma: current status and perspectives. *J Immunother*. août 2010;33(6):570-90.
41. Jacques Y, Mortier E. Interleukin 2 revival: a revisited model and new therapeutic applications. *Med Sci*. juill 2016;32(6-7):612-8.
42. Baurain J-F, Van der Bruggen P, Van den Eynde BJ, Coulie PG, Van Baren N. General principles and first clinical trials of therapeutic vaccines against cancer. *Bull Cancer*. mars 2008;95(3):327-35.
43. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 13 2017;547(7662):217-21.

44. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, Santinami M, Jouary T, Gutzmer R, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):916-29.
45. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Anticorps monoclonaux. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6^{ème} édition. 2017; 1158-64.
46. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MCED.* déc 2018;(95).
47. Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* déc 2018;79(6):1047-52.
48. Rzepecki AK, Cheng H, McLellan BN. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol.* sept 2018;79(3):545-55.
49. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Actualisation des données concernant le mélanome de stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. *Société française de dermatologie*; 2018.
50. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 09 2017;377(19):1824-35.
51. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 10 mai 2018;378(19):1789-801.
52. Minami Y, Nishida N, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastasis: potential impact on immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur Radiol.* 8 avr 2019;29(9):5045-51.
53. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, Long GV. Primary and Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 15 2018;24(6):1260-70.
54. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell.* 9 févr 2017;168(4):707-23.
55. den Brok MH, Suttmuller RPM, Nierkens S, Bennink EJ, Frielink C, Toonen LWJ, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer.* 9 oct 2006;95(7):896-905.
56. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* mars 2014;14(3):199-208.

57. Abdo J, Cornell DL, Mittal SK, Agrawal DK. Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers. *Front Oncol.* 28 mars 2018;8:85.
58. Li F, Guo Z, Yu H, Zhang X, Si T, Liu C, et al. Anti-tumor immunological response induced by cryoablation and anti-CTLA-4 antibody in an in vivo RM-1 cell prostate cancer murine model. *Neoplasma.* 2014;61(6):659-71.
59. Kawano M, Itonaga I, Iwasaki T, Tsumura H. Enhancement of antitumor immunity by combining anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 antibodies and cryotreated tumor lysate-pulsed dendritic cells in murine osteosarcoma. *Oncol Rep.* mars 2013;29(3):1001-6.
60. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* mai 1953;26(305):234-41.
61. Ablin RJ, Soanes WA, Gonder MJ. Immunologic studies of the prostate. A review. *Int Surg.* juill 1969;52(1):8-21.
62. Sag AA, Maybody M, Comstock C, Solomon SB. Percutaneous Image-Guided Ablation of Breast Tumors: An Overview. *Semin Interv Radiol.* juin 2014;31(2):193-202.
63. Rao P, Escudier B, de Baere T. Spontaneous regression of multiple pulmonary metastases after radiofrequency ablation of a single metastasis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* avr 2011;34(2):424-30.
64. Yin J, Dong J, Gao W, Wang Y. A case report of remarkable response to association of radiofrequency ablation with subsequent Atezolizumab in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* nov 2018;97(44):13112.
65. Kim DW, Haymaker C, McQuail N, Sirmans E, Spencer C, Glitza I, et al. Pilot study of intratumoral (IT) cryoablation (cryo) in combination with systemic checkpoint blockade in patients with metastatic melanoma (MM). *J Immunother Cancer.* 4 nov 2015;3(Suppl 2):137.
66. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, Muto P, Falivene S, Borzillo V, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:28780.
67. Niu L, Chen J, He L, Liao M, Yuan Y, Zeng J, et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* oct 2013;42(7):1143-9.
68. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):925-31.
69. Stameff EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2013;85(2):293-5.

70. Peri-Operative Ipilimumab+Nivolumab and Cryoablation Versus Standard Care in Women With Triple-negative Breast Cancer - NCT03546686
71. A Study of Pre-Operative Treatment With Cryoablation and Immune Therapy in Early Stage Breast Cancer - NCT02833233
72. Pembrolizumab and Cryosurgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Oligo-metastatic Prostate Cancer - NCT02489357
73. Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma - NCT03035331
74. Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery - NCT03325101
75. 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 Cancer J Clin.* nov 2017;67(6):472-92.
76. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 20 déc 2009;27(36):6199-206.
77. Wu S, Hou J, Ding Y, Wu F, Hu Y, Jiang Q, et al. Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation for Hepatic Malignancies. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(49):2252.
78. Atwell TD, Callstrom MR, Farrell MA, Schmit GD, Woodrum DA, Leibovich BC, et al. Percutaneous renal cryoablation: local control at mean 26 months of followup. *J Urol.* oct 2010;184(4):1291-5.
79. Palussière J, Catena V, Gaubert J-Y, Buy X, de Baere T. Percutaneous lung thermo-ablation. *Bull Cancer.* mai 2017;104(5):417-22.
80. Liu S, Ren R, Liu M, Lv Y, Li B, Li C. MR imaging-guided percutaneous cryotherapy for lung tumors: initial experience. *J Vasc Interv Radiol.* sept 2014;25(9):1456-62.
81. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* sept 2018;190(9):836-46.
82. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, Gervais DA, McGovern FJ, Zagoria RJ, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol.* nov 2006;176(5):1973-7.
83. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, Yan TD, McCaughan BC, Thompson JF. Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* juin 2012;19(6):1774-81.
84. Ryu SW, Saw R, Scolyer RA, Crawford M, Thompson JF, Sandroussi C. Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries. *J Surg Oncol.* août 2013;108(2):129-35.

85. Putzer D, Schullian P, Bale R. Locoregional ablative treatment of melanoma metastases. *Int J Hyperth.* oct 2019;36(2):59-63.
86. Mues AC, Landman J. Results of kidney tumor cryoablation: renal function preservation and oncologic efficacy. *World J Urol.* oct 2010;28(5):565-70.
87. Chehab M, Friedlander JA, Handel J, Vartanian S, Krishnan A, Wong C-YO, et al. Percutaneous Cryoablation vs Partial Nephrectomy: Cost Comparison of T1a Tumors. *J Endourol.* févr 2016;30(2):170-6.
88. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 10 avr 2013;31(11):1384-90.
89. Franceschini D, Franzese C, De Rose F, Navarria P, D'Agostino GR, Comito T, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol.* août 2017;90(1077):20170257.
90. Filippi AR, Fava P, Badellino S, Astrua C, Ricardi U, Quaglino P. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):1-12.
91. Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group « stereotactic radiotherapy ». *Lung Cancer Amst Neth.* 2016;97:51-8.
92. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 10 juill 2017;15:126.
93. Bale R, Schullian P, Schmuth M, Widmann G, Jaschke W, Weinlich G. Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2016;39(8):1128-35.
94. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 06 2018;2:CD011123.
95. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* sept 2019;20(9):1239-51.
96. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 19 avr 2016;315(15):1600-9.
97. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.

98. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):943-55.
99. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
100. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-92.
101. Cryotherapy With in Situ Immunotherapy in Melanoma Metastasis - NCT03949153.

RESUME :

Le mélanome est un cancer dont le pronostic reste sombre aux stades avancés, malgré l'avènement récent de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. La thermo-ablation percutanée guidée par l'imagerie est une technique récente, mini-invasive, pour laquelle le service de Radiologie Interventionnelle de notre CHU a développé une expertise considérable. Elle représente une alternative à la chirurgie dans le traitement de métastases uniques, et pourrait avoir un effet synergique en association à l'immunothérapie en cas de métastases multiples. Son utilisation ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques actuellement.

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective portant sur 47 thermo-ablations réalisées au CHU de Strasbourg entre 2014 et 2018 en traitement curatif de mélanomes avancés. L'objectif était de décrire les conditions d'utilisation de la thermo-ablation et son impact dans la prise en charge du mélanome avancé. La durée moyenne de suivi des patients était de 19 mois. La rémission complète après thermo-ablation d'une métastase unique était obtenue dans 78% des cas et se maintenait dans 30,5% des cas au terme de la période de suivi. Ce maintien d'une réponse complète était observé dans 43% des cas où la métastase traitée était résiduelle après réponse dissociée à une immunothérapie versus 27,5% des cas de métastase isolée récente. Le taux de contrôle local final était de 55,5%. Le bénéfice de l'association d'une immunothérapie adjuvante à la thermo-ablation apparaissait modeste. Un tiers des procédures se compliquaient et 17% des patients étaient hospitalisés pour complication. Aucun n'avait de séquelle fonctionnelle. La cinétique de croissance du mélanome et le type de métastase traitée apparaissaient comme les principaux facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement.

Notre étude met en lumière la place importante de la thermoablation dans la prise en charge des patients atteints d'un mélanome avancé dans notre centre et notamment son intérêt dans le traitement de métastases résiduelles après réponse dissociée à une immunothérapie. La place de l'immunothérapie adjuvante après destruction complète d'une lésion unique et l'intérêt de l'utilisation de ces procédures à but immunostimulateur chez des patients multi-métastatiques traités par immunothérapie restent à établir par des études de plus grande ampleur.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :
 - à votre mémoire de D.E.S.
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ROHNERPrénom : Emma

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 22/09/2019

RESUME : Le mélanome est un cancer dont le pronostic reste sombre aux stades avancés, malgré l'avènement récent de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. La thermo-ablation percutanée guidée par l'imagerie est une technique récente, mini-invasive, pour laquelle le service de Radiologie Interventionnelle de notre CHU a développé une expertise considérable. Elle représente une alternative à la chirurgie dans le traitement de métastases uniques, et pourrait avoir un effet synergique en association à l'immunothérapie en cas de métastases multiples. Son utilisation ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques actuellement.

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective portant sur 47 thermo-ablations réalisées au CHU de Strasbourg entre 2014 et 2018 en traitement curatif de mélanomes avancés. L'objectif était de décrire les conditions d'utilisation de la thermo-ablation et son impact dans la prise en charge du mélanome avancé. La durée moyenne de suivi des patients était de 19 mois. La rémission complète après thermo-ablation d'une métastase unique était obtenue dans 78% des cas et se maintenait dans 30,5% des cas au terme de la période de suivi. Ce maintien d'une réponse complète était observé dans 43% des cas où la métastase traitée était résiduelle après réponse dissociée à une immunothérapie versus 27,5% des cas de métastase isolée récente. Le taux de contrôle local final était de 55,5%. Le bénéfice de l'association d'une immunothérapie adjuvante à la thermo-ablation apparaissait modeste. Un tiers des procédures se compliquaient et 17% des patients étaient hospitalisés pour complication. Aucun n'avait de séquelle fonctionnelle. La cinétique de croissance du mélanome et le type de métastase traitée apparaissaient comme les principaux facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement.

Notre étude met en lumière la place importante de la thermoablation dans la prise en charge des patients atteints d'un mélanome avancé dans notre centre et notamment son intérêt dans le traitement de métastases résiduelles après réponse dissociée à une immunothérapie. La place de l'immunothérapie adjuvante après destruction complète d'une lésion unique et l'intérêt de l'utilisation de ces procédures à but immunostimulateur chez des patients multi-métastatiques traités par immunothérapie restent à établir par des études de plus grande ampleur.

Rubrique de classement : Dermatologie-Vénérologie

Mots-clés : Mélanome métastatique, Thermo-ablation percutanée, Cryothérapie, Radiofréquence, Micro-ondes, Ablation guidée par l'imagerie

Président : Pr Bernard CRIBIER

Assesseurs : Pr Dan LIPSKER, Pr Afshin GANGI, Pr Gabriel MALOUF, Dr Cédric LENORMAND

Adresse de l'auteur : Emma ROHMER

7 quai Mathiss, 67000 STRASBOURG