



**HAL**  
open science

# Influence de la lymphopénie sur la réponse au Cetuximab en première ligne de chimiothérapie palliative dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

Charlotte PrévotEAU

► **To cite this version:**

Charlotte PrévotEAU. Influence de la lymphopénie sur la réponse au Cetuximab en première ligne de chimiothérapie palliative dans les carcinomes épidermoïdes des VADS. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01904810

**HAL Id: dumas-01904810**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01904810v1>

Submitted on 25 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2018

n°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

**Charlotte PREVOTEAU**

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/18

Influence de la lymphopénie sur la  
réponse au Cetuximab en première ligne  
de chimiothérapie palliative dans les  
carcinomes épidermoïdes des VADS

PRESIDENT DU JURY : Pr Jean-Paul MARIE

DIRECTEUR DE THESE : Dr Nicolas BON-MARDION

MEMBRES DU JURY : Pr Emmanuel BABIN

Dr Florian CLATOT

Dr Serge JACQUOT

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

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

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

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

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

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie

Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

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

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

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

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

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

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

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

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
M. Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie Organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETER</b>	Pharmacie Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

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

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

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

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

*SJ - Saint Julien Rouen*

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

## REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jean Paul Marie,  
Vous me faites l'honneur de présider ma soutenance de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour vos conseils, votre enseignement et votre soutien dans mes différents projets tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Emmanuel Babin,  
Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, et votre présence aujourd'hui. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Florian Clatot,  
Merci pour l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail, merci de m'avoir permis l'accès à ce recueil de données et de m'avoir guidé dans les premiers pas de ma réflexion.

Monsieur le Docteur Serge Jacquot,  
Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Nicolas Bon-Mardion,  
Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, c'était un plaisir de construire ce travail avec toi, ta curiosité scientifique et ton raisonnement m'ont donné envie de poursuivre nos recherches. Je te remercie également pour ta présence bienveillante tout au long de mon internat. Ta disponibilité, ta confiance et ton enseignement chirurgical m'ont été d'une aide précieuse.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir,

Au docteur Yannick Lerosey : vous m'avez donné le gout de l'otologie et des implants cochléaires, merci de m'avoir permis de réaliser cette belle année de master 2.

Au docteur Emmanuel De Sevin : merci de m'avoir enseigné la rigueur et la bienveillance.

Au docteur Pierre Yves Lienhardt : merci d'avoir accompagné avec patience mes premiers pas chirurgicaux

Au Docteur Isabelle Amstutz : merci d'avoir éveillé ma curiosité en audiophonologie et de rendre ce sujet complexe accessible

Au Docteur Pierre Bouchetemple : merci d'avoir démystifié la chirurgie otologique.

Au Docteur Aurore Marcolla : merci pour ton accompagnement en pédiatrie.

Au Docteur De Barros : merci pour ta gentillesse et ton soutien pour les internes.

Au Professeur Denoyelle et à toute l'équipe du CHU de Necker pour leur accueil et leur enseignement en ORL pédiatrique.

Au Docteur Adrien Marronnier : merci de m'avoir empêché de devenir anesthésiste.

Au Docteur Anaïs Meyer et au docteur Elise Meret : merci de m'avoir montré que l'on pouvait être enceinte et être des médecins et chirurgiennes au top !

Au Docteur Vianney Bastit : merci d'avoir gentiment accepté que je travaille sur ta base de données et merci pour tes conseils avisés.

A mes chefs de cliniques préférés : Alexandre, Nathalie, Nadia, vous avez mis la barre haute !

A mes cointernes,

Fred un coup de foudre amical, Mathilde et ton optimisme communicatif, Delphine, comment aurais je pu tenir ces 6 derniers mois sans toi ??  
la pomme te remercie aussi... ,Philou les soirées à la fée torchette me manquent, reviens vite, Fanny garde ta spontanéité et ton entrain,  
Pauline ta fiabilité et ta gentillesse fond de toi une cointerne hors paire,  
Pierre tes imitations et ton humour vont nous manquer,  
Charles, Said, José, Marie, Mohammed, Hélène, Mathieu, Gwenaël, Victoria, Adrien, Laëtitia, Clothilde, Adrien.

A mes amis :

Marie, tu es là depuis le début, tu me comprends sans même que je ne parle, le monde est toujours plus beau à la fin de nos coups de téléphone. Nos chansons, plats de pâtes de retour de soirée, coups de gueule, coups de cœur, aventures à l'UCPA ou ailleurs ont rendu ces années incroyables ! Et merci à Vali et Agnès !

Lulu pour ton énergie débordante qui me booste et me fait rire ;

Les copains Rouannais, FX, Clacla, Julien, Maxou, Claire, pour votre bonne humeur,meur,meur !

Nico, mon inspirateur... tes idées m'ont plutôt bien réussies, sache que je risque de te suivre encore longtemps... Les copains du lycée, Sophie, Caro, Charlotte, Babou, Sophie, loin des yeux mes près du cœur...

Claire et Batou, pour ce garage décoré en P1 qui m'a sans doute permis d'arriver jusque la !

Julie, pour ton gout de la vie et de la fête, pour ces soirées incroyables au Donjon ou rue Lepic ! En fanfare !

Les Copains de fac, Dindin, Tommy, Jacky, Annie, Chouf, Maxime, Maxime, Marie Anne pour ces années festives remplies de bons souvenirs.

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenu et encouragé depuis le début, je ne serais pas arrivé jusque-là sans vous ! Vous m'avez transmis la douceur, l'ouverture

d'esprit et la curiosité, des qualités qui me seront précieuses dans mes futures fonctions.

A mes frère et sœurs : Paul, Marion et Aurélie, sans vous non plus je n'aurais sans doute pas tenu jusqu'au bout !

A mes grands-parents, Merci pour tous ces souvenirs qui ont bercé mon enfance et qui m'accompagnent encore aujourd'hui.

A ma belle-famille, pour votre soutien dans cette dernière ligne droite.

A Julien, mon mari, jamais ce travail n'aurait pu aboutir sans toi, merci de m'avoir supporté pendant ces quelques mois et merci de me soutenir depuis toutes ses années dans chacun de mes projets. Tu me pousses à me dépasser, tu me fais rire, tu me rends plus forte, tu sais trouver les mots pour m'apaiser, tu rends la vie plus légère et plus belle. Tout est bien

## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>I. ONCOGENESE : GENERALITES.....</b>	<b>3</b>
1) Mutations génétiques et dérégulations épigénétiques.....	3
2) Propriétés de la cellule tumorale.....	4
3) Microenvironnement tumoral.....	5
4) Echappement du système immunitaire.....	6
<b>II. LES CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VOIES AERO DIGESTIVES SUPERIEURES.....</b>	<b>7</b>
1) Epidémiologie.....	7
2) Facteurs de risque.....	7
3) Pronostic et classification.....	9
<b>III. MECANISME DE L'ONCOGENESE SPECIFIQUES AUX CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS.....</b>	<b>9</b>
1) Le gène p53.....	9
2) CDKN2A ou Cycline dependent kinase inhibitor 2A.....	11
3) Epidermal growth factor receptor : EGFR.....	13
4) Immunité et cancer des VADS.....	14
<b>IV. TRAITEMENTS DES CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS.....</b>	<b>24</b>
1) Prise en charge thérapeutique.....	24
2) Cetuximab.....	26
<b>MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>35</b>
<b>I. PATIENTS.....</b>	<b>35</b>
<b>II. OBJECTIFS.....</b>	<b>35</b>
1) Objectif principal.....	35
2) Objectifs secondaires.....	35
<b>III. CRITERES D'EVALUATION.....</b>	<b>36</b>
1) Critère d'évaluation principal.....	36
2) Critère d'évaluation secondaire.....	36
<b>IV. RECUEILS DE DONNEES.....</b>	<b>36</b>
1) Données descriptives de la population.....	36
2) Taux de lymphocytes.....	37
3) Evaluation de la réponse au cetuximab.....	39
<b>V. STATISTIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>40</b>
<b>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>40</b>
1) Lésions initiales.....	40
2) Prise en charge palliative.....	41
<b>II. DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE.....</b>	<b>43</b>
1) Pour un seuil à 1,5G/L.....	43
2) Pour un seuil à 1,2 G/L.....	44
<b>III. SURVIE EN FONCTION DU TRAITEMENT.....</b>	<b>46</b>
<b>IV. SURVIE EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE.....</b>	<b>47</b>
1) Pour un seuil à 1,5G/L.....	47
2) Pour un seuil à 1,2 G/L.....	49
<b>V. EVALUATION DE LA REPOSE AU CETUXIMAB.....</b>	<b>52</b>
<b>VI. EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS.....</b>	<b>54</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>55</b>
<b>I. RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS.....</b>	<b>55</b>

<b>II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....</b>	<b>55</b>
<b>III. LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>56</b>
1) Population .....	56
2) Protocole de l'étude .....	57
<b>IV. EFFICACITE DU CETUXIMAB .....</b>	<b>57</b>
<b>V. FACTEUR PREDICTIF D'EFFICACITE DU CETUXIMAB.....</b>	<b>58</b>
1) Toxicité cutanée.....	58
2) La lymphopénie .....	58
<b>VI. CETUXIMAB et IMMUNITE .....</b>	<b>60</b>
<b>VII. PERSPECTIVES .....</b>	<b>62</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>64</b>

# INTRODUCTION

## I. ONCOGENESE : GENERALITES

Selon GLOBOCAN 2012, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012 dans le monde, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement.

Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes.

Le cancer touche 350.000 personnes par an en France(1) et il est la première cause de mortalité. Malgré les multiples visages de cette maladie, les travaux de recherche des trente dernières années ont permis de définir des points communs aux cancers.

Différents mécanismes permettant la progression de l'oncogénèse ont été définis et s'appliquent à l'ensemble des cancers.

### 1) Mutations génétiques et dérégulations épigénétiques

Les cellules tumorales évoluent d'un stade de l'oncogénèse au suivant en acquérant de nouvelles capacités liées à des mutations génétiques sur deux types de gènes : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Ces mutations génétiques sont souvent induites par des initiateurs de tumeurs, facteurs d'origine chimique (ex : benzopyrène), physique (ex : rayon ionisant) ou biologique modifiant l'information génétique et transformant la cellule.

Ces gènes peuvent également subir des dérégulations épigénétiques.

L'épigénétique correspond aux changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires.

Elles entraînent des surexpressions d'oncogènes et des répressions de gènes suppresseurs de tumeur(2).

## 2) Propriétés de la cellule tumorale

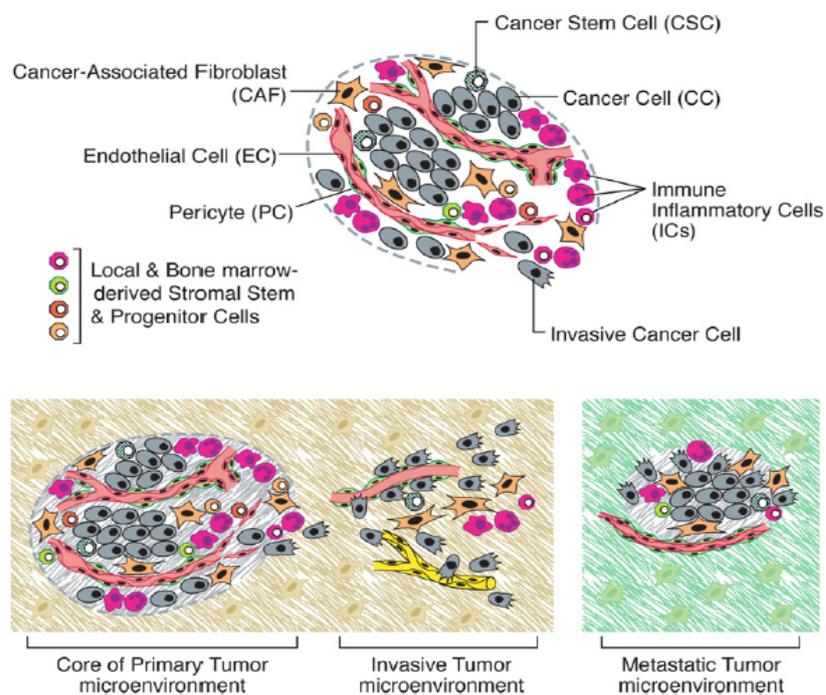
Ces mutations génétiques vont profondément modifier la physiologie cellulaire en permettant à la cellule d'acquérir de nouvelles propriétés qui définissent la cellule tumorale(3)

- **Indépendance aux facteurs de croissance** : favorisant la réplication illimitée
- **Inhibition de l'apoptose**
- **Immortalité répllicative** grâce aux télomérases
- **Dérégulation du métabolisme énergétique et de la lipogénèse** : ce métabolisme est orienté majoritairement vers la fermentation pour accélérer la production de nouvelles molécules qui permettent la multiplication des cellules tumorales
- **Néoangiogénèse**
- **Sécrétion de facteurs inflammatoires** : entraînant le recrutement de macrophages qui favorise l'angiogénèse et l'invasion tumorale du tissu sain
- **Capacité d'invasion et de dissémination à distance**

### 3) Microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral correspond aux cellules normales (des fibroblastes, des cellules endothéliales, des péricytes, des cellules immunitaires inflammatoires, des cellules souches) et à la matrice extra cellulaire formant le stroma entourant les cellules tumorales.

Aux cours des dernières années de nombreux auteurs ont décrit l'importance du microenvironnement tumoral dans la progression de l'oncogénèse. La coopération cellulaire entre les différents constituants de ce microenvironnement favorise la mise en place des caractéristiques tumorales fondamentales tel que la néoangiogenèse et la prolifération cellulaire rapide(4).



**Figure 1 – Le micro-environnement tumoral(4)**

*Le parenchyme tumoral, constitué des cellules cancéreuses (CC) et des cellules souches (CSC), coopère avec les cellules endothéliales (EC) et les péricytes (PC), les fibroblastes (CAF) et les cellules inflammatoires immunes (ICs) composant le stroma tumoral pour la mise en place des caractéristiques tumorales propres.*

#### 4) Echappement du système immunitaire

Les cellules tumorales devraient être reconnues par les lymphocytes effecteurs comme des cellules du non soi en détectant leurs antigènes mutés et être détruites.

Malheureusement ces cellules parviennent à échapper à la surveillance du système immunitaire :

- en ne produisant pas les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- en créant un microenvironnement tumoral immunosuppresseur qui inhibe l'immunité antitumorale

Chacun de ces mécanismes ont inspiré de nouvelles thérapeutiques. (figure 2)

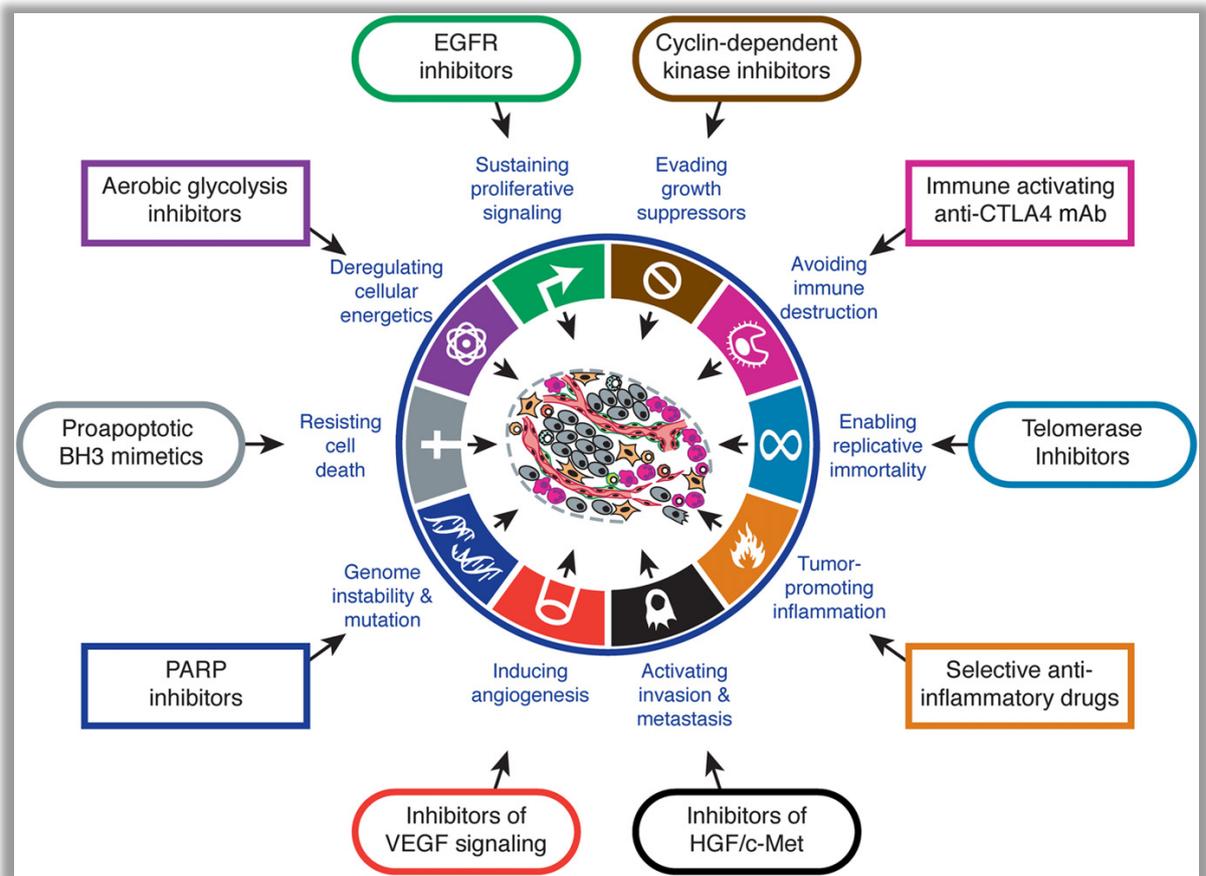


Figure 2 : Caractéristiques acquises des cellules tumorales et cibles thérapeutiques associées, d'après Hanahan(4)

## II. LES CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VOIES AERO DIGESTIVES SUPERIEURES

### 1) Epidémiologie

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentaient 686 000 nouveaux cas pour environ 375 000 décès dans le monde(5)

Selon l'inca, en France en 2015, le nombre de nouveaux cancers des VADS étaient estimé à 14706 (72% d'homme et 28% de femme) pour 3788 décès.

L'incidence de ces cancers avait tendance à diminuer chez l'homme et à progresser légèrement (+1% environ entre 2005 et 2012) chez la femme. Cette évolution semble principalement liée aux modifications de comportement vis à vis de la consommation d'alcool et de tabac.

Les cancers des VADS regroupent une grande diversité de tumeurs mais les carcinomes épidermoïdes (CE) de l'oropharynx, hypopharynx, larynx et de la cavité buccale sont les plus fréquents et représentent en France plus de 90 % des cancers des VADS.

### 2) Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque retrouvés pour ces carcinomes épidermoïdes des VADS sont la consommation d'alcool et le tabagisme. Le risque est proportionnel à l'importance et à la durée de consommation. Pour la consommation isolée d'alcool le risque relatif estimé par l'odds ratio (OR) est fortement augmenté pour les consommations supérieures à 40 g/j (OR de 4,2 à 12,6 selon la localisation)(6).

Pour le tabagisme, le risque devient majeur a parti de 20PA (OR : 10-12) Ces deux facteurs de risque se potentialisent lorsqu'ils sont consommés

conjointement. Les études cas-témoins portant sur le cancer du larynx [Tuyns, 1988] (7) ou le cancer de la cavité buccale [Castellsague, 2004] (8) montrent que la combinaison alcool-tabac se traduit par une multiplication des risques.

D'autres facteurs sont évoqués : carences vitaminiques, immunosuppression, exposition au nickel ou à l'amiante ; et plus récemment, le régime pro inflammatoire (régime riche en viande rouge et pauvre en fruit légume)(9).

L'évènement majeur de ces dernières années est la découverte du rôle de l'infection par le Human Papilloma Virus (HPV) de type 16 dans ces cancers et plus particulièrement dans les cancers de l'oropharynx. Ces cancers HPV16 positifs (HPV+) sont décrits comme ayant des différences épidémiologiques, cliniques et moléculaires par rapport aux cancers HPV16 négatifs (HPV-)(10).

En effet, les sujets touchés sont plus jeunes. Le pourcentage de femme est plus important, et l'intoxication alcool tabagique, moins fréquente. Les carcinomes épidermoïdes HPV+ sont de meilleurs pronostics même pour des stades avancés(11), L'American Joint Comittee a ainsi créé dans son manuel de staging des cancers une classification différente pour les cancers HPV+ de l'oropharynx(12)(13).

Tous les cancers de l'oropharynx doivent bénéficier aujourd'hui d'un dépistage HPV en recherchant la surexpression de la protéine p16 par immunohistochimie sur la pièce fixée dans le formol. Cela peut être complété par la recherche de l'ADN viral.

### **3) Pronostic et classification**

Les carcinomes épidermoïdes des VADS sont des cancers de mauvais pronostic. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans des cancers « tête et cou » sur la période 2005-2010 était de 37% (34% chez l'homme et 49% chez la femme) et de 21% à 10 ans.(14)

Le pronostic de ces tumeurs est fortement lié à l'extension de la lésion au moment du diagnostic. Les classifications TNM et UICC permettent de définir le stade de la maladie et ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique. Elles dépendent de la taille de la tumeur et de son extension locale (T), de la présence ou non d'adénopathie locorégionale (N) et de métastase (M).

### **III. MECANISME DE L'ONCOGENESE SPECIFIQUES AUX CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS**

Les immenses progrès de la recherche dans le domaine du séquençage de l'ADN ces dernières années et en particulier le whole exome sequencing ont permis de déterminer des mutations génétiques spécifiques à chaque type de cancer. Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures touchent les gènes PT53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, HRAS, NOTCH1(15)(16).

Nous développerons les deux principales mutations et leurs conséquences ainsi que la surexpression de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) et les mécanismes immuns liés aux cancers ORL.

#### **1) Le gène p53**

Le gène p53 est l'un des plus importants gènes suppresseurs de tumeur. Il est muté dans 83% des tumeurs HPV- et dans 3% des tumeurs HPV+. Il est situé sur le chromosome 17 et code pour la protéine p53 qui a

un rôle essentiel dans la conservation de l'intégrité du génome : elle permet le contrôle du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose si nécessaire.

La protéine p53 est une phosphoprotéine localisée dans le noyau cellulaire qui fonctionne en se fixant de manière spécifique sur les régions régulatrices de gènes dont elle contrôle l'expression.

Elle est faiblement exprimée dans la cellule normale car détruite par l'enzyme mdm2, mais en situation de stress (hypoxie, changements métaboliques, anomalie détectée sur l'ADN) l'association entre p53 et mdm2 est abolie, l'expression de p53 va augmenter, la protéine va se transformer et induire la transcription de nombreux gènes qui vont permettre des actions différentes en fonctions de l'état cellulaire. (Figure 3)

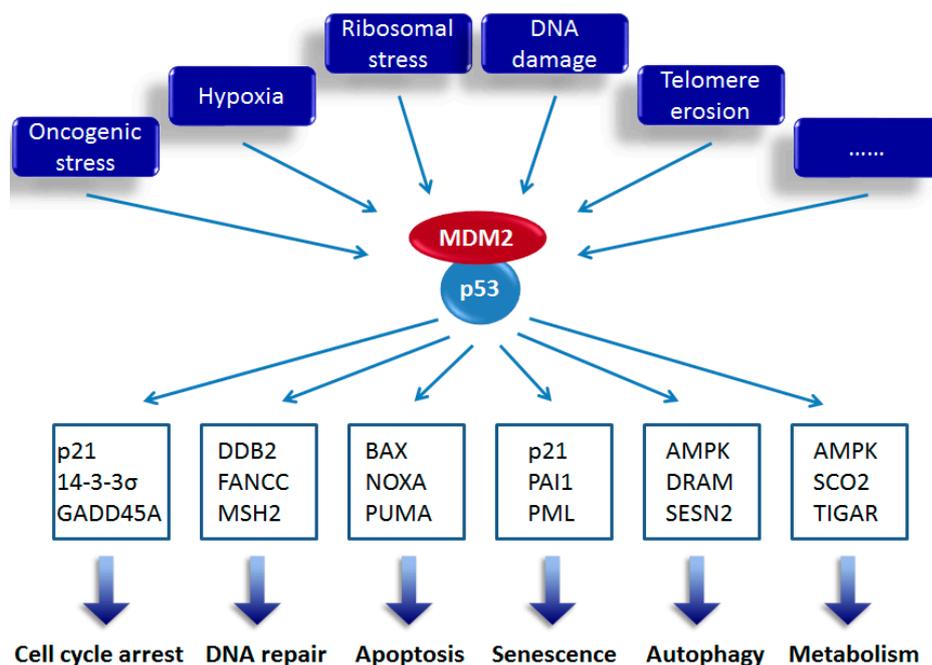


Figure 3 : Principales voies activées par p53 après séparation du complexe MDM2 -p53, d'après Hao et al.(18)

On comprend grâce à ce schéma que la mutation de la protéine p53 permet à la cellule tumorale d'acquérir son caractère d'immortalité.

Dans les cancers HPV+, les anomalies de p53 ne sont pas liées à la mutation du gène p53 mais au complexe formé par la protéine virale E6 et l'enzyme E6AP qui vont se fixer à la protéine p53 et la détruire(19).

## **2) CDKN2A ou Cycline dependent kinase inhibitor 2A**

CDKN2A est un gène situé sur le chromosome 9 et codant pour deux protéines p16 ou p16INK4a et p14arfC. Ces deux protéines permettent la régulation du cycle cellulaire

La protéine p16 empêche l'inactivation de la protéine retinoblasma (rb) en inhibant la Cycline Dependent Kinase 4 et 6(CDK4/6). La protéine rb permet la séquestration du facteur de transcription E2F et empêche ainsi la réplication cellulaire.

Lorsque le gène est muté, on assiste à une phosphorylation de Prb par les CDK4/6 qui la rend inactive. Cela aboutit au relâchement de E2F et la reprise du cycle cellulaire du fait de la transcription illimitée de l'ADN (figure 4).

La protéine p16 est également impliquée dans d'autres procédés tel que la sénescence(20), l'apoptose, l'angiogenèse et l'invasion cellulaire(21).

La protéine 14ARCF, quant à elle, est une protéine produite en réponse à une élévation importante des stimulations mitogéniques. Elle va agir de deux façons pour réguler la prolifération cellulaire (figure 4):

- elle participe à la voie ARF-MDM2 -p53 en se fixant à l'enzyme MDM2 ce qui induira une activation de p53,
- elle se fixe à la Nucleophosmine et inhibe la biogénèse des ribosomes

Comme décrit précédemment pour la voie p53, dans les cancers HPV+ les anomalies de la voie INK $\alpha$ -p16-Rb ne sont pas liées à des mutations génétiques mais à l'inactivation de la protéine Rb par l'oncoprotéine virale E7. Cela induit par un mécanisme de rétrocontrôle une surexpression de la protéine p16inka.

La détection de la protéine p16 en immunohistochimie est utilisée aujourd'hui en routine pour détecter les cancers HPV +. Malheureusement 15 à 20% des tumeurs p16+ sont en réalité HPV- lors de recherches de génome viral par PCR ou par hybridation in situ(22)(23). Il est donc utile aujourd'hui pour rendre plus spécifiques les tests réalisés d'ajouter à la détection de p16 la recherche d'ADN spécifique à HPV par PCR ou hybridation in situ.

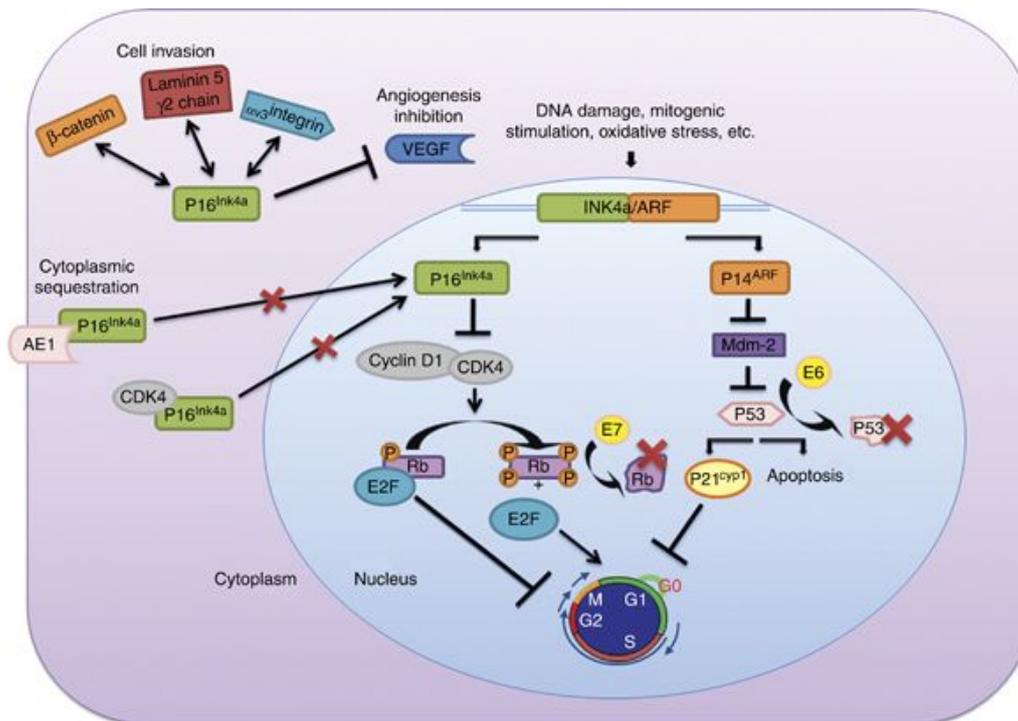


Figure 4 : Fonctions et interactions des protéines codées par le locus INK4 $\alpha$ /ARF(24)

### 3) Epidermal growth factor receptor : EGFR

L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs de tyrosine kinase ErbB/HER comprenant 4 types différents : EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER 3 (ErbB-3) and HER 4 (ErbB-4)(25).

Il est composé d'un domaine de liaison au ligand extracellulaire, d'un segment transmembranaire hydrophobe en hélice alpha et d'un domaine tyrosine kinase intracellulaire pouvant lié l'ATP.

La liaison de ses ligands naturels : amphiréguline, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), épිරéguline (EREG),  $\beta$ celluline (BTC) et heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) entraîne un changement conformationnel de l'EGFR.

Cela permet l'homo- ou l'hétéro-dimérisation avec d'autres de la famille de récepteurs HER puis l'autophosphorylation des résidus tyrosine spécifiques et l'activation de la tyrosine kinase.

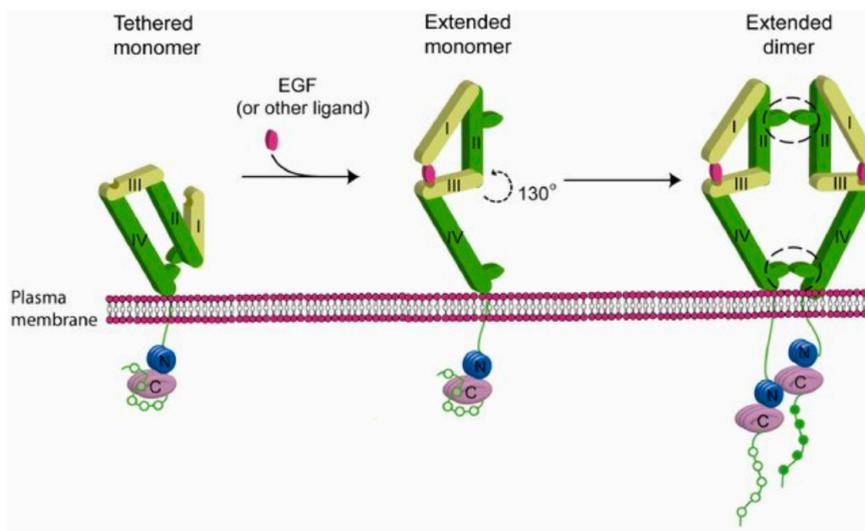


Figure 5 : Dimérisation et activation de l'EGFR(26)

Cette activation de l'EGFR entraîne l'initiation de voies de signalisation intracellulaires qui régulent l'activation de la prolifération, de

l'invasion, de l'angiogenèse et des métastases cellulaires.

Quatre voies de signalisation majeures peuvent être activées, selon les protéines adaptatrices mises en jeu.

#### 1) La voie Ras/Raf/MAPK :

C'est une des voies de transmission la mieux connue qui entraîne, après une cascade de phosphorylation, la production des facteurs de transcription tel que c-Fos, c-Jun et c-Myc qui initient le cycle cellulaire et sont également impliqués dans la migration et l'invasion cellulaire ainsi que l'angiogenèse(27)

#### 2) La voie P13K/AKT/mTOR

Elle joue un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse(28).

#### 3) La voie JAK/STAT :

Elle est capable d'activer la transcription de gènes impliqués dans la résistance à l'apoptose (Bcl-XL, Mcl1, AKT, survivine), la migration (MMP3, MMP9), la prolifération cellulaire (c-myc, c-fos, cycline D1, cdc25A, télomérase) et l'angiogenèse (VEGF, EPAS1)

#### 4) La voie PLCgamma/PCK :

Elle joue un rôle important dans la mobilité cellulaire et donc l'invasion tumorale.

### 4) Immunité et cancer des VADS

Le cancer des VADS est une maladie fortement liée au système immunitaire. Les patients souffrant de cette pathologie présentent souvent un taux de lymphocyte inférieur à la normale (29), une altération de la fonction des lymphocytes Natural killer (NK) et des cellules présentatrices d'antigène(30). A l'inverse, ils présentent un taux élevé de lymphocytes T régulateurs.

***a. Activation de la réponse immunitaire anti tumorale***

Les lymphocytes T sont au cœur de la réponse immunitaire, ils reconnaissent les antigènes du non soi et orchestrent diverses réponses immunitaires conduisant par exemple à la destruction des cellules tumorales.

L'activation de ces cellules est dépendante de plusieurs signaux :

1) Premier signal : Les récepteurs des lymphocytes T (TCR) vont rencontrer les peptides du complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I), présentés par les cellules tumorales et deux du CMH II présentés par les cellules présentatrice d'antigène (CPA). Ces deux entités compose le complexe Human Leukocyte Antigen (HLA) chez l'homme.

Cette liaison de haute affinité provoque la transduction de signaux dans le lymphocyte.

2) Deuxième signal : Cette première activation va entraîner la synthèse de molécules (CD28 par exemple) qui vont interagir avec des protéines membranaires de la CPA tel que CD86 pour CD28.

En l'absence de ces molécules sur la CPA, l'activation du lymphocyte sera avortée. En revanche, si la liaison CD80-CD28 se fait, le lymphocyte sera activé.

3) Troisième signal : La liaison CD40/CD40L permet quant à elle l'activation finale des CPA qui vont sécréter des cytokines qui orienteront la réponse immunitaire cellulaire.

Ces différentes étapes sont résumées dans la figure 8 ci-dessous.

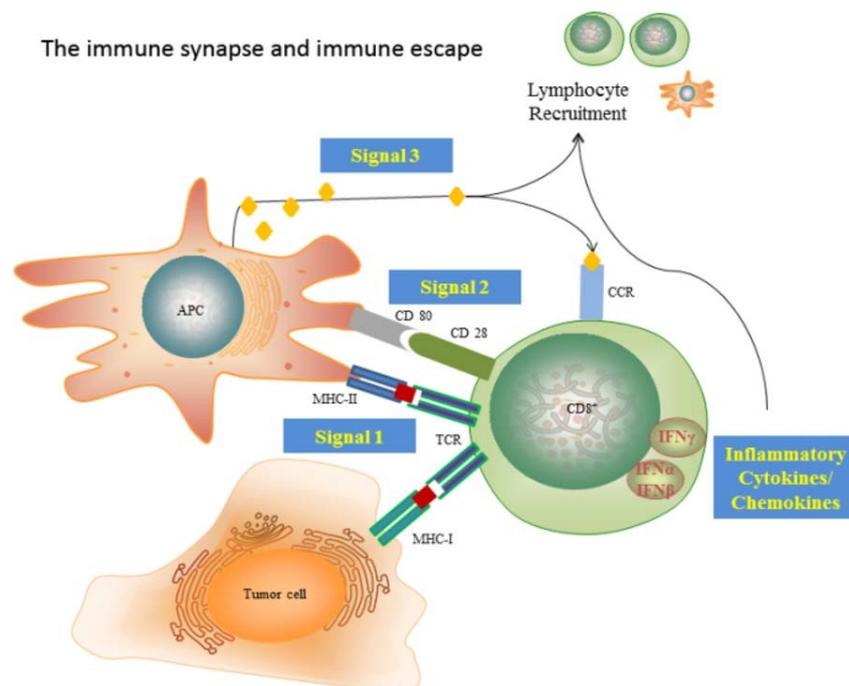


Figure 8 : activation de la réponse immunitaire anti tumorale(31)

### **b. Traitement et présentation de l'antigène aux lymphocytes T**

Toutes les cellules de l'organisme exceptées les globules rouges doivent présenter l'association peptide antigénique - CMH I à leurs surfaces. Pour que cela soit réellement le cas tous les mécanismes de traitement et de présentation d'Antigène développés ci-dessous doivent être intacts(32) (figure 9).

### 1. Dégradation des protéines intracellulaires par la voie ubiquitine-protéasome

Le processus complexe de l'ubiquitination est une réaction enzymatique qui entraîne la fixation d'ubiquitines sur la protéine cible.

Une fois étiquetées par ces ubiquitines, les protéines cibles sont dégradées par le protéasome qui va se transformer en immunoprotéasome et générer différents peptides antigéniques à haute affinité pour les allèles HLA de classe I.

### 2. Transport des peptides immunogènes vers le réticulum endoplasmique (RE) par un transporteur de traitement antigénique (TAP), formé par deux sous-unités TAP1 et TAP2

### 3. Construction du Complexe HLA I

Les chaînes lourdes HLA de classe I naissantes sont associées à des chaînes de  $\beta$ 2-microglobuline, à l'aide de quatre protéines chaperones: la calnexine, ERp57, la calréticuline et la tapasine.

### 4. Chargement du peptide sur le Complexe HLA I par la tapasine (figure 1).

### 5. Fixation du complexe à la surface cellulaire

Le complexe trimérique stabilisé: chaîne lourde HLA de classe I,  $\beta$ 2-microglobuline et peptide, traverse l'appareil de Golgi, se déplace vers la membrane cellulaire et fusionne avec lui, de sorte que le complexe peptidique HLA de classe I est exposé à la surface de la cellule et peut être reconnu récepteur cellulaire (TCR) sur les cellules T CD8 +.

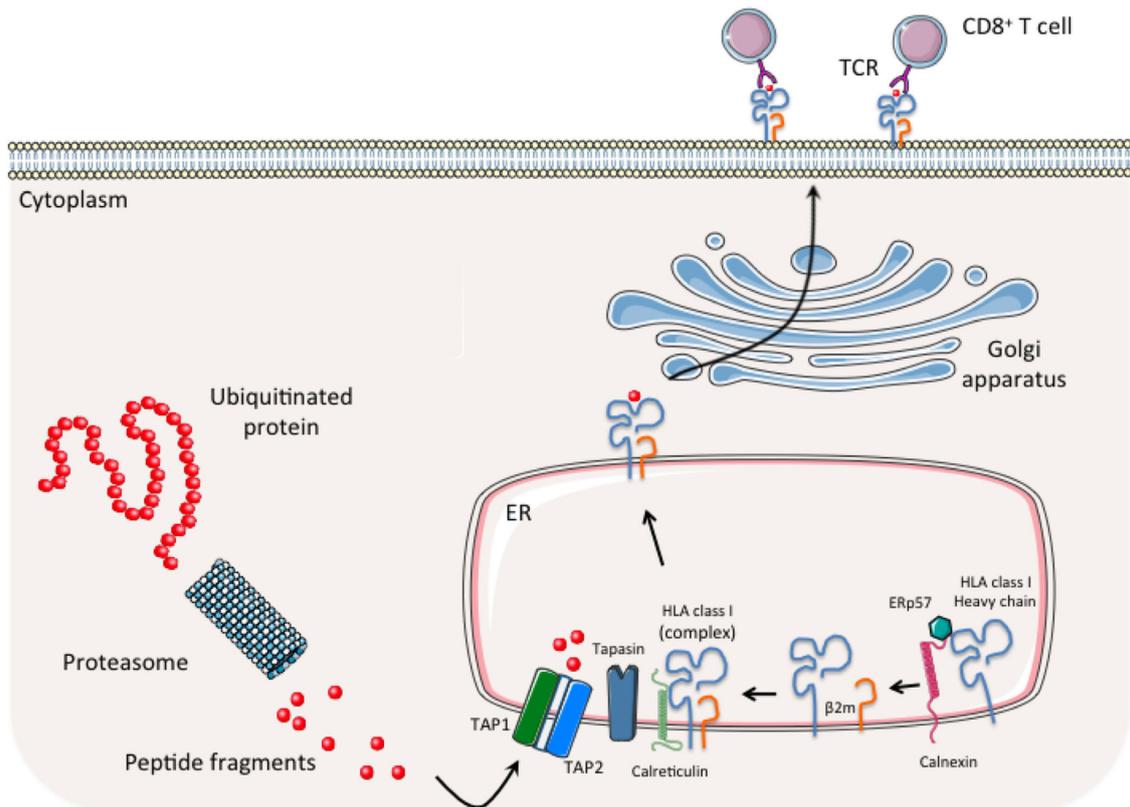


figure 9 : mécanismes de traitement et de présentation de l'antigène(32)

De nombreuses anomalies dans ce système de présentation d'antigène ont été constatées dans différents types de cancers et en particulier les carcinomes épidermoïdes des VADS. Elles peuvent se situer à plusieurs niveaux :

- Un dysfonctionnement du protéasome peut diminuer ou supprimer la dégradation des protéines cytosoliques et la génération de peptides antigéniques ;
- L'inhibition de TAP 1 et TAP 2 peut conduire à un transport déficient des peptides dans la lumière du RE (33);
- L'inhibition des protéines chaperonnes et la mutation des B2 microglobulines peuvent affecter la stabilisation structurelle du complexe HLA(34).

L'origine de ces anomalies semble être liée à :

- **des mutations génétiques** sur les gènes codant notamment pour le complexe HLA 1 et les composants du système de traitement et de présentation des antigènes ;

- **un dysfonctionnement de l'interféron gamma(34)** : Cette cytokine est principalement produite par les cellules Natural Killer et les lymphocytes T activés, en réponse à la reconnaissance d'antigènes à travers le système immunitaire. Une fois sécrétée, l'une de ces principales fonctions est d'augmenter l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Malgré cette propriété, l'interféron gamma n'est pas une bonne cible thérapeutique car il a été découvert que cette molécule possédait également des propriétés immunosuppressives.

- **La surexpression de l'EGFR**

Grâce à ces différents mécanismes le complexe HLA est altéré à la surface de la cellule tumorale, celle-ci échappe donc à la reconnaissance par les lymphocytes T.

*c. Stimulation et inhibition de la réponse immunitaire*

Lors des différentes étapes de la réponse immunitaire, il existe des récepteurs stimulateurs qui permettent le développement d'une réponse immune robuste à un antigène mais aussi des récepteurs jouant un rôle de points de contrôle immunitaire qui permettent de prévenir l'auto immunité contre les cellules du soi et une réponse trop intense contre les antigènes du non soi (35).

La présentation efficace de l'antigène menant à l'activation des cellules T est renforcée et soutenue par l'induction de molécules de surface cellulaire co-stimulatrices.

- **OX40** est une molécule co-stimulatrice exprimée à la surface des cellules T CD4+ qui favorise la prolifération des cellules T, la sécrétion de cytokines et le développement de la mémoire.
- **Le CD40L**, exprimé sur les cellules T CD4+ activées, active les CPA
- **CD137**, protéine exprimée sur les cellules T activées, les cellules natural killer (NK) et les cellules dendritiques (DC), se lie à son ligand (CD137L) sur les CPA augmentant la prolifération, la capacité cytotoxique et la survie des cellules
- **B7-H3** peut être exprimé par les CPA, c'est une molécule induite par les cytokines inflammatoires, pour fournir un signal co-stimulateur aux cellules T. Il est intéressant de noter que B7-H3 a également montré une fonction inhibitrice dépendant du milieu tumoral.

Lors du fonctionnement physiologique, ces mécanismes de stimulation sont équilibrés par les mécanismes inhibiteurs suivants.

- **L'expression du gène d'activation des lymphocytes 3 (LAG3)** : en empêchant l'interaction entre les lymphocytes T régulateurs et les cellules dendritiques (CD), l'expression de LAG3 entrave la maturation de la cellule dendritique et entrave donc la présentation de l'antigène et l'activation des cellules T(36).
- **Le domaine des immunoglobulines T et la mucine 3 (TIM 3)**: cette molécule est exprimée sélectivement sur les cellules T CD4+ et CD8+ activées et sécrétant de l'interféron gamma, elle marque les lymphocytes T les plus épuisés. La tolérance produit une élimination inefficace des cellules tumorales lorsque la cellule T devient épuisée et ne réagit pas à la stimulation antigénique(37).
- **La molécule d'adhérence CTL4 (cytotoxic T lymphocyte 4)**
- **Le récepteur de mort programmée 1 (PD-1)**

Ces deux derniers mécanismes seront développés ultérieurement dans la discussion.

Ces points de contrôle de la réponse immunitaire lorsqu'ils sont acquis par les cellules tumorales induisent une tolérance et deviennent des mécanismes d'évasion immunitaire.

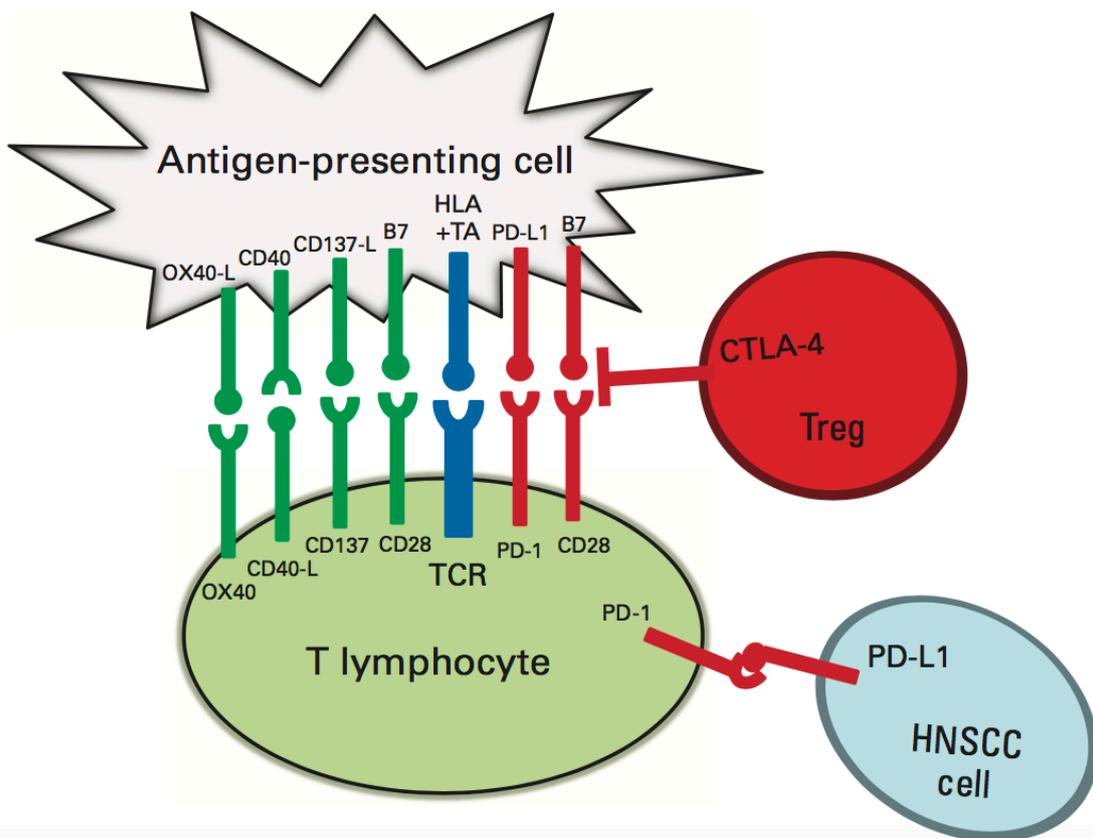


Figure 11 : Molécules activatrices et inhibitrices des lymphocytes T(35)

#### d. Le microenvironnement tumoral

Virchow découvrait il y a plus d'un siècle que les zones d'inflammation chronique pouvaient être le point de départ de certains cancers. On sait aujourd'hui que l'infiltration de protéines de l'inflammation tel que les cytokines peuvent être utilisées par les cellules tumorales pour

recruter des cellules immunosuppressives tel que les cellules myelo suppressives, les lymphocytes T reg ou les Macrophages associés aux tumeurs et ainsi entrainer une immunodépression qui constitue un obstacle à l'immunothérapie.

- Les cytokines produites par les cellules des CE des VADS :

- **Le TGF-beta** qui inhibe l'activation des NK et des lymphocytes T et qui entraine la différenciation des lymphocytes T régulateurs
- **L'Interleukine 6** qui en se fixant à son récepteur entraine l'activation de la protéine JAK et active ensuite la voie de signalisation de STAT 3. STAT 3 est un facteur de transcription qui inhibe la maturation des cellules dendritiques et l'activation des lymphocytes NK, des lymphocytes T des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et génère des lymphocytes T régulateurs.
- **La prostaglandine E2** est une molécule favorisant l'angiogenèse et la survie des cellules tumorales(38).
- **Le facteur de croissance de l'endothelium vasculaire (VEGF)** est également surexprimé dans 90% des CE des VADS(39).

- Les cellules présentes dans le microenvironnement tumoral :

- **Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC)** : elles représentent une population de cellules myéloïdes immatures qui a la capacité d'inhiber les fonctions effectrices des lymphocytes T. Elles sont une des cibles de plusieurs traitements anticancéreux, le plus efficace semble être le 5 Fluorouracil

- **Les lymphocytes T régulateurs (Treg)**: Un sous-ensemble de lymphocytes Tregs suppresseurs qui a pour rôle de prévenir l'auto-immunité a été identifié relativement récemment. Cette sous-population de cellules T CD4 favorise la progression des cellules tumorales en provoquant une anergie, une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire des lymphocytes T activés via la production d'IL-10, de TGF-beta et un contact direct de cellule à cellule.

Ils inhibent également l'action des DC, des cellules NK et lymphocytes B  
Chez les patients présentant des CE des VADS, les lymphocytes Tregs sont augmentés dans le sang périphérique(40) et sont plus présents parmi les lymphocytes T infiltrant la tumeur.

- **Les macrophages associés aux tumeurs** : les macrophages présents dans le microenvironnement tumoral peuvent être de deux types.

a. les macrophages de phénotype M1 fortement antitumoraux. Ils éliminent les cellules tumorales et présentent les antigènes aux lymphocytes pour déclencher une réponse immunitaire adaptative spécifique. De plus, ils sécrètent des médiateurs antitumoraux comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, l'IL-23 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et expriment à leur surface des niveaux élevés du complexe majeur d'histocompatibilité de type I et II, entre autres.

b. les macrophages de phénotype M2 produits par la tumeur. Ils sont beaucoup plus représentés dans le microenvironnement tumoral. Ils produisent de l'EGF, des IL-6 et IL-10 et sont associées à l'angiogenèse, à la progression tumorale locale et à la métastase(41).

#### IV. TRAITEMENTS DES CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS

##### 1) Prise en charge thérapeutique

Il faut systématiquement conseiller l'arrêt du tabac et/ou de l'alcool aux patients concernés et mettre à leur disposition les aides possibles pour obtenir le sevrage, si besoin en faisant appel aux équipes spécialisées.

La stratégie thérapeutique est discutée selon la topographie et le stade de la tumeur mais aussi l'état général du patient et son choix éclairé.

##### *a. Traitement curatif :*

Les deux modalités curatives de première intention sont la chirurgie et/ou la radiothérapie (associées ou non à la chimiothérapie)

##### ▪ **Pour les tumeurs de stades précoces (stade 1 et 2) :**

Il est proposé en première intention un traitement chirurgical ou par radiothérapie seule en fonction de la localisation. Les tumeurs de la cavité orale seront traitées chirurgicalement(42) alors que la radiothérapie seule sera discutée pour les tumeurs de l'oropharynx ou du larynx dans le but de préserver la fonction(43).

En cas de chirurgie première, une radiothérapie adjuvante +/- chimiothérapie sera indiquée si l'un des critères suivant est retrouvé : une adénopathie tumorale en rupture capsulaire, patient classé N2, N3 ou pT3, pT4 après chirurgie, des engainements périnerveux ou des embolies vasculaires ou endo-lymphatiques sur la pièce opératoire, des marges de résections envahies(44). La chimiothérapie post opératoire sera indiquée formellement si le patient présente des critères de mauvais pronostic tel qu'une adénopathie tumorale en rupture capsulaire ou une résection incomplète lors de la chirurgie chez les patients âgés de moins de 70 ans.

▪ **Pour les tumeurs localement avancées (stade 3 et 4) :**

Le traitement de première intention, lorsque la tumeur est résectable, sera la chirurgie associée à une radiothérapie adjuvante +/- chimiothérapie en fonction des critères suscités.

**Pour les tumeurs HPV+**, chez les patients non fumeurs, malgré l'absence de recommandation établie, l'analyse de la littérature récente permet d'orienter le praticien vers des choix thérapeutiques adaptés. Ces choix prennent en compte les différences en termes de carcinogénèse et de pronostic de ses tumeurs. Plusieurs études ont prouvé le caractère chimio et radio sensible des tumeurs HPV+(45)(46)

Pour les tumeurs de stade 1 et 2, la radiothérapie ou la chirurgie exclusives et en particulier la chirurgie minimale invasive (47) peuvent être proposées. Pour les tumeurs de stade 3 et 4, la chirurgie reste une option mais il semble préférable de s'orienter d'emblée vers un traitement par radiochimiothérapie. Enfin, des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer la pertinence d'une déflation thérapeutique.(48)

Il reste cependant une incertitude sur la prise en charge des patients HPV+ et présentant une intoxication tabagique; de récentes études semblent montrer que la forte consommation de tabac chez ces patients grèverait leur pronostic habituellement favorable et inciterait fortement à prendre en compte ce critère dans la démarche thérapeutique. (49)(50)

***b. Traitement palliatif***

Les soins palliatifs doivent être considérés en cas de maladie trop avancée (non résectable ou métastatique) ou de contre-indications à une prise en charge curative.

Pour les patients ayant un score OMS inférieur à 3, le traitement de référence de première intention est l'association d'une chimiothérapie par Platine (Cisplatine ou carboplatine en fonction de l'état général et des comorbidités du patient), 5 Fluoro Uracile (optionnel) et d'une thérapie ciblée le Cetuximab.

En fonction de la tolérance, de l'état général et des comorbidités du patient d'autres molécules peuvent être utilisées en deuxième ligne de chimiothérapie palliative, Paclitaxel – Cetuximab(51) ou le méthotrexate en monothérapie(52) par exemple. La nouvelle molécule de référence dans cette indication est le nivolumab.

Cet anticorps monoclonal humain ayant pour cible le récepteur PD-L1 a reçu l'AMM en janvier 2018 en seconde ligne de traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures en progression après une chimiothérapie à base de sels de platine(53) suite à l'étude de R.L Ferris et al(54).

La radiothérapie palliative ou une chirurgie à visée symptomatique peuvent parfois être indiquée.

## **2) Cetuximab**

### ***a. Définition***

Depuis plusieurs années maintenant, les thérapies ciblées sont au cœur de la recherche thérapeutique sur les cancers. Ces thérapies utilisent des composés dirigés contre les cibles moléculaires spécifiquement activées dans la carcinogenèse et la croissance des tumeurs. Les 3 cibles majeures de ces thérapies sont les récepteurs de surface des cellules cancéreuses, la signalisation intracellulaire et l'environnement tumoral (vascularisation des cellules et facteurs inflammatoires)

La première cible identifiée a été le récepteur de croissance épidermique EGFR, cible particulièrement intéressante pour les CE des VADS puisque on retrouve une surexpression de l'EGFR dans 80 à 90% des CE des VADS et qui est un facteur de mauvais pronostic(55)(56).

Le cetuximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique. Il se lie spécifiquement au domaine extra-cellulaire du récepteur de l'EGFR (HER1) présent à la fois sur les cellules normales et tumorales avec une affinité 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes, inhibant ainsi la liaison du facteur de croissance EGF et du TGF- $\alpha$ .

Il est composé de la région variable d'un anticorps murin anti-EGFR (mAb225) et des régions constantes IgG1 humaines (chaines lourdes et kappa).

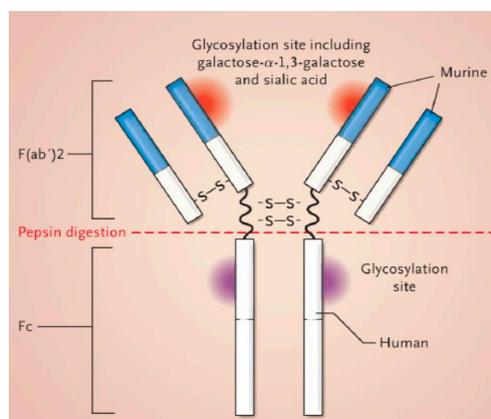


Figure 12 : composition du cetuximab

### **b. Indications**

Le cetuximab est aujourd'hui utilisé en pratique courante dans deux indications : en association avec la radiothérapie à visée curative sur tumeur non-opérée ou en association avec un sel de platine à visée palliative.

- Cetuximab et radiothérapie

L'étude de Bonner et al. en 2006(57) a conduit à la prescription en pratique courante du cetuximab. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III comparant la radiothérapie exclusive à la radiothérapie associée au cetuximab, dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx, non métastatiques, de stade III ou IV (AJCC – American Joint Committee on Cancer), non extirpables.

La radiothérapie associée au cetuximab a significativement amélioré le contrôle locorégional et prolongé la survie sans progression tumorale et la survie globale (SG). Il faut tout de même noter qu'aucun bénéfice clinique n'a été démontré chez les patients avec un index de performance de Karnofsky  $\leq 80$  et âgés de plus de 65 ans. Les résultats à 5 ans de cette étude ont été publiés. La SG restait significativement supérieure pour le groupe radiothérapie + cetuximab (45,6 % versus 36,4 %)(58).

Malgré ces études, le traitement radiothérapie + cetuximab n'est pas aujourd'hui le traitement de référence des tumeurs non extirpable localement avancées de VADS car aucune étude de phase III n'a prouvé une efficacité supérieure de ce traitement par rapport au gold standard : radiothérapie + chimiothérapie. Il s'agit donc d'une alternative thérapeutique.

- Cetuximab et polychimiothérapie

Une autre étude fait référence pour l'utilisation validée du cetuximab en carcinologie ORL : l'étude multicentrique européenne menée par Vermorken(59), qui comptait 442 patients ayant un carcinome épidermoïde des VADS au stade récidivant ou métastatique, a permis de

montrer l'efficacité du cetuximab en association avec la chimiothérapie standard.

L'étude révèle une augmentation significative en termes de survie globale dans le groupe contenant la chimiothérapie + cetuximab par rapport au groupe chimiothérapie seule (7,4 versus 10,1 mois). L'analyse des sous-groupes montre que les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients âgés de moins de 65 ans ayant le meilleur performance status(59)

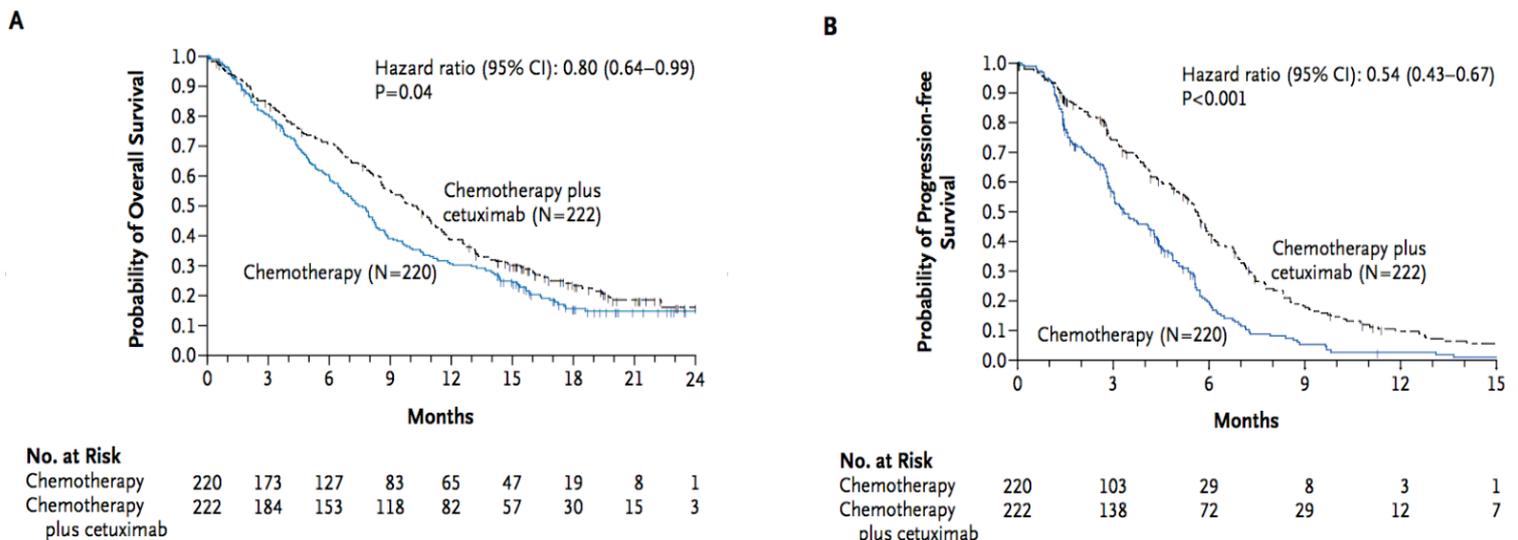


Figure 13 : Courbes de survie en fonction des traitements reçus(59)

Suite à cette étude, le cetuximab a obtenu l'AMM en France en 2009, en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine, pour les patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique.

### ***c. Effets indésirables***

Le cetuximab est considéré comme une option thérapeutique relativement bien tolérée. Il est néanmoins difficile de bien évaluer la part des effets indésirables attribués spécifiquement à ce traitement.

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont :

- **Les réactions cutanées** (rash acnéiforme, xérose, troubles des phanères), observées chez plus de 80 % des patients. Les mécanismes d'action entraînant cette toxicité cutanée sont encore en partie à définir et en particulier le lien avec la réponse au traitement.

Deux processus semblent tout de même être responsables de ces effets :

1. Le blocage de l'EGFR situé au niveau de la couche basale de l'épiderme qui entraîne une perturbation de la différenciation des kératinocytes folliculaires donc une inflammation folliculaire, une perturbation du cycle pileux et phanéarien et un amincissement de la peau(60).

2. La mise en jeu d'une réponse immunitaire cellulaire innée du tissu cutané qui entretient un contexte inflammatoire chronique(61).

L'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale et de crème à base d'hydrocortisone à 1% en application locale avec un agent hydratant permet de prévenir ces symptômes.

- **Les réactions liées à la perfusion**, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères.

Ces réactions sévères liées à la perfusion incluent des réactions anaphylactiques, anaphylactoïde ou un syndrome de relargage de cytokines. Elles imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement par le

cetuximab et peut nécessiter un traitement d'urgence. Elles constituent les évènements les plus graves pouvant survenir avec le cetuximab.

- **L'hypomagnésémie**, observée chez plus de 10% des patients liés à l'inhibition de la réabsorption du magnésium au niveau du tubule distal de l'anse de Henlé.

D'autres toxicités ont été décrites : l'élévation des enzymes hépatiques, les atteintes oculaires (érosions cornéennes, kératites), insuffisance rénale, déshydratation, diarrhée, une neutropénie pour les patients recevant du cetuximab en association avec une chimiothérapie base de sel de platine.

#### ***d. Mécanismes d'action***

Après fixation du fragment Fab du cetuximab avec le domaine III de la partie extracellulaire de l'EGFR, plusieurs mécanismes d'action entrent en jeu :

1. **L'inhibition de la liaison ligand récepteur** qui entraîne le blocage du récepteur dans sa forme repliée (inactive) et empêche l'activation des voies de signalisation sous-jacentes(62).

2. **L'internalisation des récepteurs**

Le cetuximab induit l'internalisation, la dégradation et la régulation négative de l'EGFR

3. **Les mécanismes immunologiques**

Les anticorps anti-EGFR permettent d'engendrer des réponses immunitaires contre les antigènes spécifiques des tumeurs grâce à l'activation de l'immunité par deux processus principaux :

- La lyse cellulaire complément-dépendante (complement-dependent-cytotoxicity : CDC)(63)

Elle intervient à la surface des cellules ciblées par les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Les anticorps se fixent sur leur cible par leur fragment Fab (Fragment Antigen-binding), ce qui entraîne une modification de leur fragment constant (Fc) qui devient capable de déclencher l'activation de C1q, C1r et C1s. Il s'en suit une cascade d'activation de molécule qui va aboutir à la création de pores dans la membrane de la cellule cible et entraîner une lyse cellulaire

- La destruction directe par les cellules immunitaires lytiques (cellules NK ou monocytes) grâce au phénomène de **Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCC)**.

L'anticorps monoclonal va se lier à l'antigène tumoral grâce à sa région Fab puis va être détecté par les lymphocytes killer ou autres cellules effectrices qui vont venir se fixer à sa fraction Fc grâce à leur récepteur membranaire CD16 ou FcγRIII et détruire la cellule tumorale. In vitro, l'efficacité de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps semble fortement influencée par les polymorphismes génétiques de FcγRIIIa, mais les données cliniques de confirmation chez les patients porteurs de C des VADS font défaut.

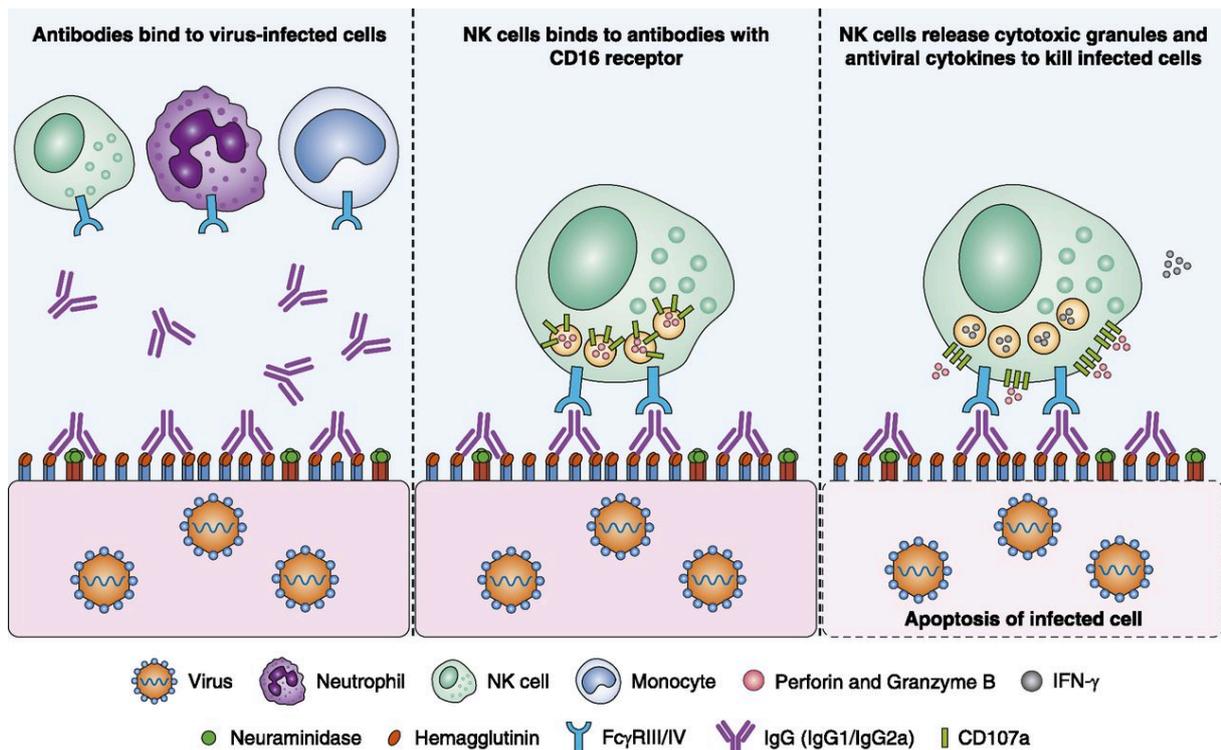


Figure 14 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

En plus de l'activation directe de la lyse des cellules NK par les cellules tumorales, le cetuximab peut induire une réponse ciblée contre les antigènes spécifiques de la tumeur. En effet les cellules NK peuvent interférer avec les cellules dendritiques par interaction avec Fc $\gamma$ RIII(64). Ces cellules présentatrice d'antigène vont stimuler la production de T CD8+ spécifiques aux antigènes de la tumeur et entrainer une activation de l'immunité acquise.

#### e. Facteurs pronostics

Devant le succès thérapeutique limité du cetuximab (environ 10 à 15% de bons répondeurs(65)(66)) et la prise en compte de l'augmentation conséquente des coûts de santé qu'implique ce traitement(67), il semble essentiel de chercher des facteurs pronostics de réponse.

De nombreux mécanismes de résistance au cetuximab ont été suspectés d'être des facteurs prédictifs négatifs d'efficacité sans qu'aucun

ne montrent actuellement de significativité suffisante pour être retenus en pratique courante.

Le taux d'expression de l'EGFR, la mutation du récepteur de l'EGFR, les mutations activatrices de RAS tel que KRAS et les mutations BRAF, l'altération de la voie P13K/PTEN sont autant de mécanismes suspects d'être responsable de la résistance au cetuximab.

Il semble que les mécanismes immunologiques prennent une place importante dans l'oncogénèse et dans la réponse au cetuximab grâce à l'ADCC, la CDC mais aussi l'activation des lymphocytes T CD8+ spécifiques aux antigènes tumoraux. Tous ces mécanismes sont dépendants des ressources qualitatives et quantitatives en lymphocyte des patients.

**C'est pourquoi il nous semble intéressant d'étudier l'impact de la lymphopénie chez les patients traités par Cetuximab pour un carcinome épidermoïde des VADS en situation palliative.**

## **MATERIEL ET METHODE**

### **I. PATIENTS**

Cette étude était rétrospective. Elle incluait les patients traités par Sel de Platine + 5FU +/- Cetuximab au Centre Henri Becquerel, entre 2005 et 2014, pour un carcinome épidermoïde des VADS en première ligne métastatique ou localement avancé ne relevant pas d'un traitement curatif. L'inclusion s'est faite en fonction du traitement effectivement reçu (analyse per-protocole) afin d'étudier la réponse différentielle au Cetuximab en fonction du taux de lymphocyte.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients n'ayant pas reçu 2 cures de chimiothérapie complètes
- Patients OMS 3
- Patients dont le taux de lymphocyte avant le début du traitement n'était pas disponible

### **II. OBJECTIFS**

#### **1) Objectif principal**

L'objectif principal était de comparer le bénéfice de survie sans progression (SSP) après adjonction d'un traitement anti-EGFR (Cetuximab) en fonction du taux de lymphocyte avant initiation du traitement dans une cohorte de patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS avancé loco-régionalement et inopérable, ou métastatique, en première ligne de chimiothérapie.

#### **2) Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient de comparer le bénéfice en survie globale (SG) après adjonction d'un traitement anti-EGFR (Cetuximab) en

fonction du taux de lymphocyte avant l'initiation du traitement; d'étudier l'apport du Cetuximab associé à une poly-chimiothérapie dans une population non-sélectionnée en termes de survie sans progression et de survie globale ; Rechercher une corrélation entre survenue d'une lymphopénie en cours de traitement et progression tumorale.

### **III. CRITERES D'EVALUATION**

#### **1) Critère d'évaluation principal**

La survie sans progression était définie comme la durée entre le début de la première cure et la date de diagnostic de progression locale, loco-régionale ou métastatique, de manière clinique ou radiologique ou, en l'absence de celle-ci, la date des dernières nouvelles.

#### **2) Critère d'évaluation secondaire**

*La survie globale était définie comme la durée entre le début de la première cure de chimiothérapie et la date de décès ou de dernière nouvelle.*

### **IV. RECUEILS DE DONNEES**

#### **1) Données descriptives de la population**

Pour chacun des dossiers étaient recueillis les éléments suivants :

- Concernant le patient :
  - Nom, prénom, sexe, date de naissance
  - L'antécédent d'intoxication alcoolo-tabagique et le cas échéant le sevrage de celui-ci ;
  - Les comorbidités avec calcul du score de comorbidités de Charlson au moment du diagnostic de maladie métastatique ou localement avancée

- Les antécédents néoplasiques du patient.
  - Concernant la pathologie initiale :
    - L'âge au moment du diagnostic initial ;
    - La localisation ;
    - Le stade TNM initial et le score AJCC ;
    - Le cas échéant, les traitements reçus avant l'évolution métastatique
  - Concernant la prise en charge palliative :
    - La nature métastatique, ou localement avancée (tumorale ou ganglionnaire) de la pathologie ;
    - L'âge au moment du diagnostic ;
    - L'indice de performance OMS et le dosage de l'albumine (g/L) lors de la consultation oncologique initiale ;
    - La date de début de la chimiothérapie ;
    - Traitement par Sel de platine + 5FluoroUracile (5FU) seuls ou associés au Cetuximab ;
    - Réalisation ou non d'un entretien par Cetuximab ;
    - Date de progression, de décès ou des dernières nouvelles.

## **2) Taux de lymphocytes**

Pour évaluer l'influence de la lymphopénie deux éléments nous semblaient importants :

- Le taux de lymphocyte exprimé en giga par litre (G/L) avant traitement.

Cette valeur a été recueillie pour chaque patient le matin ou dans les jours précédents le début du traitement en fonction des données

disponibles.

- L'évolution du taux de lymphocyte au cours du traitement par cetuximab et en particulier au moment de l'échappement thérapeutique.

Pour les patients traités par Cetuximab, le taux de lymphocyte a été recueilli à chaque contrôle par imagerie jusqu'à progression de la maladie. Pour les patients répondeurs au cetuximab le taux de lymphocyte relevé au moment de la progression de la maladie a été comparé au taux de lymphocyte avant traitement.

Les patients étaient repartis en deux catégories : patients lymphopéniques, et patients non lymphopéniques.

A l'origine, le seuil retenu pour définir la lymphopénie était un taux de lymphocyte inférieur à 1,5 G/L avant initiation du traitement, seuil utilisé par les laboratoires d'analyses médicaux pour tous patients. Cette valeur a été définie pour des patients sains. Dans la littérature les études réalisées sur l'influence de la lymphopénie chez les patients présentant un cancer utilisent des seuils plus bas(68)(69). Notre population étant composée uniquement de patients fragiles, malades depuis plusieurs mois nous avons décidé de réaliser les mêmes tests en abaissant le seuil à 1,2 G/L.

De nombreuses études ont prouvées que la lymphopénie est un facteur de mauvais pronostic dans les cancers(70) dont les cancers des voies aérodigestives supérieures(71). Pour éliminer ce biais de confusion et étudier l'influence de la lymphopénie en temps que facteur prédictif du traitement par cetuximab et non en temps que facteur pronostic du cancer, l'étude a été réalisée chez deux groupes de patients : un groupe traité par

Platine + 5FU + Cetuximab, l'autre par Platine + 5FU.

### **3) Evaluation de la réponse au cetuximab**

Nous avons classé les patients en 2 catégories : les patients répondeurs ou non répondeurs au cetuximab. Notre critère de réponse au cetuximab était d'avoir eu au moins une cure de cetuximab en entretien et notre critère de bonne réponse était d'avoir reçu au moins 6 cures de cetuximab en entretien. Compte-tenu du caractère rétrospectif de l'étude, il n'a pas été possible d'évaluer la réponse tumorale suivant les critères RECIST. Nous avons comparé le taux de lymphocyte des patients répondeurs aux non répondeurs et des patients bons répondeurs aux non bons répondeurs.

## **V. STATISTIQUES**

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel Graph Pad PRISM.

Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du Log-Rank. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi2 et les variables quantitatives par test t de Student. Les moyennes ont été présentées sous la forme « moyenne [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] » et les médianes sous la forme : « médiane [valeur basse – valeur haute] ».

Le seuil de significativité était  $p < 0.05$ .

## RESULTATS

### I. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE

127 patients, présentant un carcinome épidermoïde des VADS, ont été inclus. 84% d'entre eux étaient de sexe masculin. La quasi-totalité des patients présentaient une intoxication alcoolo-tabagique.

#### 1) Lésions initiales

L'âge moyen au moment du diagnostic initial était de 55,5 ans [53,6-57.4]. Les localisations tumorales initiales et leurs stades au moment du diagnostic sont résumés dans les figures 15 et 16.

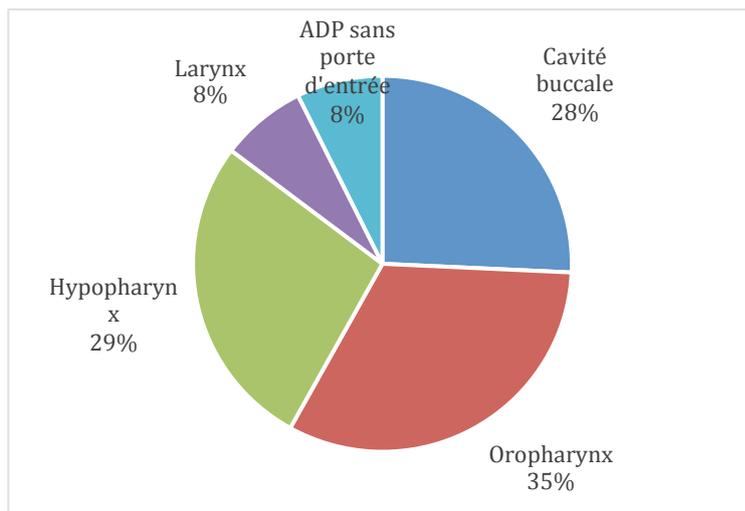


Figure 15 : Localisation des lésions initiales dans la population totale de l'étude. ADP = adénopathie

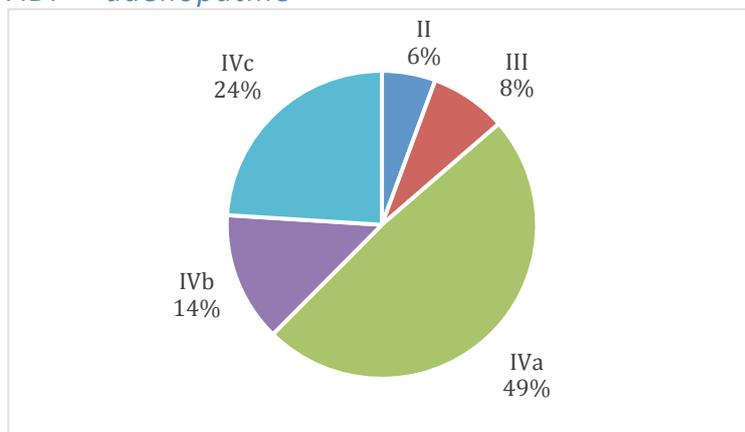


Figure 16 : Stades tumoraux AJCC initiaux dans la population totale de l'étude

## 2) Prise en charge palliative

20 % des patients ont présenté une évolutivité locorégionale ne pouvant relever d'un traitement curatif et 80% des patients ont présenté une évolution métastatique. Parmi eux 86 % présentaient des localisations secondaires pulmonaires, 14 % osseuses, 12% hépatiques et 4% autres (cutanée, thyroïdienne et axillaire). L'âge moyen au moment de la prise en charge palliative était de 56,5 ans [55,2 - 57,9]. La médiane de survie globale était de 9,7 mois [1,6-44,1] et de survie sans progression de 5,1 mois [1,5-32,2].

56% (n=71) des patients ont pu bénéficier d'un traitement associant Sel de Platine - 5FU - Cetuximab (Groupe Cx+) tandis que 44% (n=56) des patients ont bénéficié de l'association Sel de Platine - 5FU (Groupe Cx -). Deux patients ayant présentés une réaction allergique au Cetuximab ont été inclus dans le groupe Cx-. Les caractéristiques des groupes Cx+ et Cx- sont présentées dans le tableau 1.

L'année médiane d'inclusion du groupe Cx- était 2007 [2004 -2014] et 2012 [2009 - 2014] pour le groupe Cx+. Les patients du groupe Cx+ étaient légèrement plus âgés au moment de la prise en charge palliative (57,7 [56,0 - 59,3] vs 55,1 [53,2 - 57,0] p=0,05).

Le groupe Cx+ présentait une intoxication alcoolique moins importante (86% vs 96% p=0,03) et avait reçu moins de traitement complémentaire avant la prise en charge (86% vs 96% p=0,03) que le groupe Cx-.

Le pourcentage de patients lymphopéniques était quasi identique dans les 2 groupes quelque-soit le taux de lymphocyte choisi.

		<b>Cx + 56% (n=71)</b>	<b>Cx - 44% (n=56)</b>	<b>Signif. , p</b>
<b>Masculin</b>		85%	84%	n.s.
<b>Age moyen au diagnostic initial</b>		56,5 [54,8 - 58,2]	54,4 [52,5 - 56,3]	n.s.
<b>Intoxication Tabagique</b>		97%	98%	n.s.
<b>Intoxication Alcoolique</b>		86%	96%	0,03
<b>Sevrage Tabac</b>		39%	29%	n.s.
<b>Sevrage Alcool</b>		39%	34%	n.s.
<b>Localisation initiale</b>	Cavité buccale	25%	30%	n.s.
	Oropharynx	41%	27%	n.s.
	Hypopharynx	24%	36%	n.s.
	Larynx	8%	7%	n.s.
	ADP sans PE	8%	7%	n.s.
<b>Stade AJCC</b>	I	0%	0%	
	II	4%	7%	n.s.
	III	7%	9%	n.s.
	IVa	51%	45%	n.s.
	IVb	13%	14%	n.s.
	IVc	25%	21%	n.s.
<b>Traitement antérieur</b>		86%	96%	0,03
<b>Age moyen début de PEC palliative</b>		57,7 [56,0 - 59,3]	55,1 [53,2 - 57,0]	0,05
<b>Score de Charlson (moyenne)</b>		7,0 [6,6 - 7,4]	6,3 [5,6 - 6,9]	n.s.
<b>Taux d'albumine (moyenne)</b>		41,4 [40,6 - 42,1]	39,5 [37,6 - 41,3]	n.s.
<b>Patients lymphopéniques</b>	Tx L à 1,5G/L	77%	79%	n.s.
	Tx L à 1,2G/L	61%	61%	

*Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et tumorales des patients ayant reçu du Cetuximab en association à une poly chimiothérapie (groupe Cx+) et les patients ayant reçu une poly chimiothérapie seule (groupe Cx-). PEC : prise ne charge. TxL : taux de lymphocyte*

## II. DESCRIPTION DE LA POPULATION EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE

Les caractéristiques des patients lymphopéniques et non lymphopéniques ont été comparés pour s'assurer de l'homogénéité des deux groupes, ces comparaisons ont été effectuées pour un seuil de lymphocyte fixé à 1,5G/L et pour un seuil fixé à 1,2G/L.

### 1) Pour un seuil à 1,5G/L

Lorsque le seuil de lymphocyte pour déterminer la lymphopénie était fixé à 1,5G/L 78% des patients (n=99) étaient inclus dans le groupe lymphopénique (Lq) et 22% (n=28) dans le groupe non lymphopénique (NLq). Les deux groupes semblaient homogènes. La seule différence significative retrouvée était la répartition du nombre de patients entre les stades IVa, IVb et IVc mais lorsque ces stades étaient regroupés en un stade IV unique les taux étaient très proches dans les deux groupes ( Lq : 84% vs NLq : 90%)

Le nombre de patients ayant reçu un traitement par cetuximab était quasi identique dans les deux groupes.

Chez les patients traités par cetuximab on ne retrouvait pas de différence significative sur la sévérité de la toxicité cutanée due au traitement entre les patients lymphopéniques et non lymphopéniques.

		<b>Lq</b> 78 % (n=99)	<b>NLq</b> 22 % (n=28)	<b>Signif., p</b>
<b>Masculin</b>		85%	82%	n.s.
<b>Age moyen au diagnostic initial</b>		55,2 [53,8 - 56,7]	56,7 [54,0 - 59,4]	n.s
<b>Intoxication Tabagique</b>		97%	100%	n.s.
<b>Intoxication Alcoolique</b>		91%	89%	n.s.
<b>Sevrage Tabac</b>		32%	43%	n.s.
<b>Sevrage Alcool</b>		36%	39%	n.s.
<b>Localisation initiale</b>	Cavité buccale	30%	18%	n.s.
	Oropharynx	37%	25%	n.s.
	Hypopharynx	28%	32%	n.s.
	Larynx	5%	18%	n.s.
	ADP sans PE	6%	14%	n.s.
<b>Stade AJCC</b>	I	0%	0%	n.s.
	II	5%	7%	n.s.
	III	9%	4%	n.s.
	IVa	55%	25%	0,001
	IVb	16%	4%	0,02
	IVc	13%	61%	0,001
	IV global	84%	90%	n.s
<b>Traitement antérieur</b>		91%	89%	n.s.
<b>Age moyen début de PEC palliative</b>		56,3 [54,9 - 57,7]	57,5 [54,7 - 60,2]	n.s.
<b>Score de Charlson (moyenne)</b>		6,5 [6,1 - 6,9]	7,3 [6,5 - 8,1]	n.s.
<b>Taux d'albumine (moyenne)</b>		40,4 [39,3 - 41,5]	41,0 [39,7 - 42,3]	n.s.
<b>Traitement Erbitux</b>		56%	57%	n.s.
<b>Toxicité cutanée grade 2 et 3 chez les patients traités par Erbitux</b>		54%	54%	n.s.

*Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et tumorales des patients lymphopéniques (Lq) et des patients non lymphopéniques (NLq) pour un seuil à 1,5G/L.*

## 2) Pour un seuil à 1,2 G/L

Lorsque le seuil était fixé à 1,2G/L 61% des patients (n=77) étaient inclus dans le groupe lymphopénique et 39% (n=50) dans le groupe non

lymphopénique. Les deux groupes restaient homogènes, la même différence significative était retrouvée entre la répartition des stade IVa, IVb et IVc mais en regroupant une grande catégorie de stade IV la différence n'était plus significative. On notait tout de même l'apparition d'une différence significative pour le score de Charlon qui était plus élevé chez les patients non lymphopéniques (7,1 [6,6 - 7,7] vs 6,4 [5,9 - 6,8] p=0,03).

		<b>Lq</b> 61 % (n=77)	<b>NLq</b> 39 % (n=50)	<b>Signif.,</b> <b>p</b>
<b>Masculin</b>		84%	84%	n.s.
<b>Age moyen au diagnostic initial</b>		55,2 [53,6 - 56,8]	56,1 [54,1 - 58,1]	n.s.
<b>Intoxication Tabagique</b>		96%	100%	n.s.
<b>Intoxication Alcoolique</b>		91%	90%	n.s.
<b>Sevrage Tabac</b>		34%	36%	n.s.
<b>Sevrage Alcool</b>		39%	34%	n.s.
<b>Localisation initiale</b>	Cavité buccale	30%	24%	n.s.
	Oropharynx	39%	28%	n.s.
	Hypopharynx	26%	34%	n.s.
	Larynx	4%	14%	n.s.
	ADP sans PE	6%	10%	n.s.
<b>Stade AJCC</b>	I	0%	0%	
	II	6%	5%	n.s.
	III	9%	5%	n.s.
	IVa	57%	35%	0,03
	IVb	19%	4%	0,00
	IVc	5%	51%	0,00
	IV global	81%	90%	n.s.
<b>Traitement antérieur</b>		95%	84%	n.s.
<b>Age moyen début de PEC palliative</b>		56,4 [54,9 - 57,9]	56,8 [54,6 - 59,0]	n.s.
<b>Score de Charlson (moyenne)</b>		6,4 [5,9 - 6,8]	7,1 [6,6 - 7,7]	0,03
<b>Taux d'albumine (moyenne)</b>		40,4 [39,0 - 41,8]	40,7 [39,7 - 41,8]	n.s.
<b>Traitement Erbitux</b>		56%	56%	n.s.
<b>Toxicité cutanée grade 2 et 3 chez les patients traités par Erbitux</b>		40%	50%	n.s.

*Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et tumorales des patients lymphopéniques (Lq) et des patients non lymphopéniques (NLq) pour un seuil à 1,2G/L.*

### III. SURVIE EN FONCTION DU TRAITEMENT

Le traitement par Cetuximab + chimiothérapie était significativement plus efficace que le traitement par chimiothérapie seule dans la population générale.

La médiane de survie sans progression était de 6,3 mois [1,5 -32,6] dans le groupe Cx+ et de 4,4 mois [1,6-26,8] dans le groupe Cx - (HR 0.68 IC95 [0,5 - 0,98],  $p=0,035$ ). Concernant la survie globale, elle était de 11,1 mois [1,6 - 44,7] dans le groupe Cx+ et 9 mois [2,3 - 44,7] dans le groupe Cx- (HR 0,85 IC95 [0,6 - 1,2] ;  $p=0,36$ ). (Figure 17)

Parmi les patients ayant reçu du Cetuximab, la survie sans progression était significativement meilleure chez les patients présentant une réaction cutanée de grade 2 ou 3 (HR 1,64 IC95 [1 - 2,6]  $p=0,026$ ). Il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale pour le groupe Cx + (HR 1,47 IC95 [0,92 - 2,34]  $p =0,09$ ). (Figure 18)

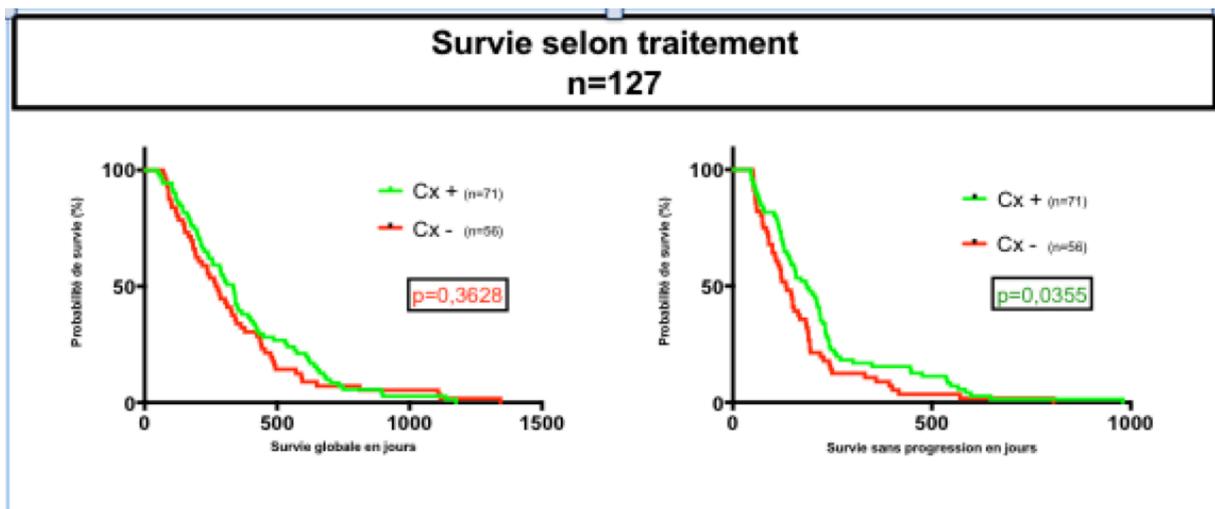


Figure 17 : courbe de survie selon le traitement reçu

## Survie selon toxicité cutanée pour les patients Cx+ n=71

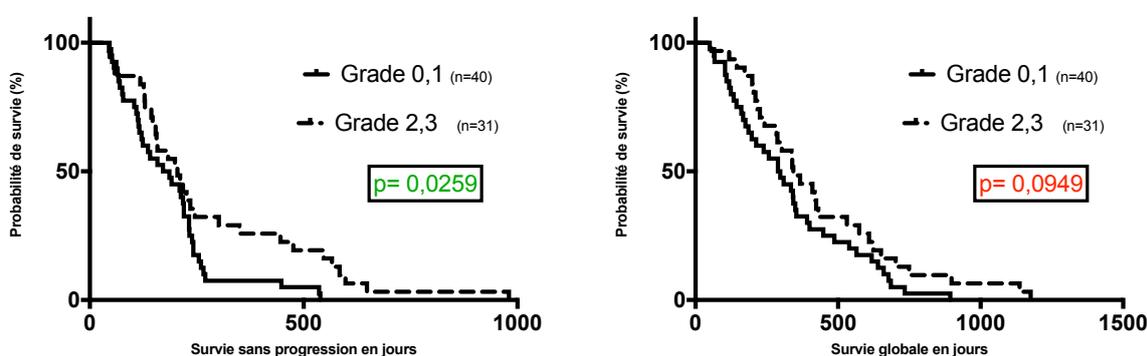


Figure 18 : courbe de survie selon la toxicité cutané pour les patients traités par cetuximab

### IV. SURVIE EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE

#### 1) Pour un seuil à 1,5G/L

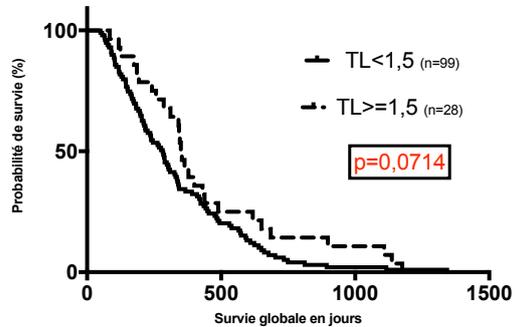
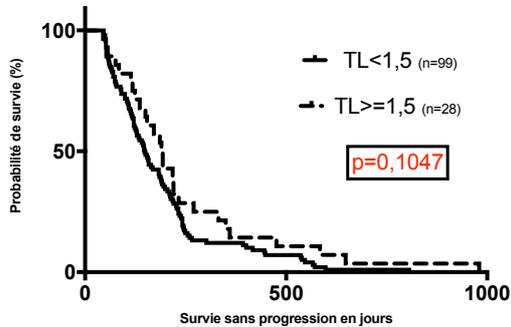
En comparant la survie tous traitements confondus chez les patients lymphopéniques et non lymphopéniques nous avons retrouvé une tendance à l'amélioration de la survie en particulier la survie globale (SG) chez les patients non lymphopéniques (médiane SG NLq : 11,7[2,8-39,2] vs Médiane SG Lq : 9,4[1,6-44,7]) mais ces résultats n'étaient pas significatifs (p=0,07)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en survie globale et en survie sans progression entre les patients lymphopéniques traités par cetuximab associé à la chimiothérapie et ceux traités par chimiothérapie seule.

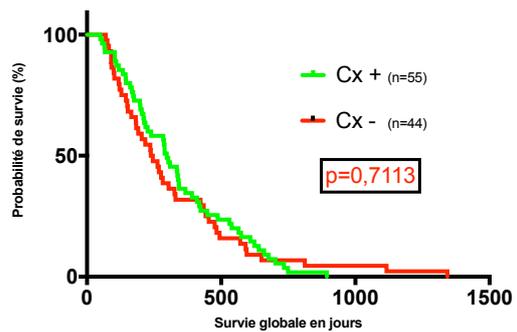
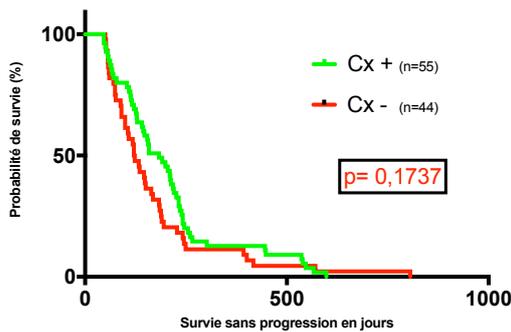
En revanche il semblait se dégager une tendance forte à la supériorité de l'efficacité du cetuximab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie chez les patients non lymphopéniques, bien que les résultats n'étaient pas significatifs.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 4 et la figure 19.

**Survie selon lymphopénie avec un seuil à 1,5G/L  
n=127**



**Survie selon traitement chez les patients lymphopéniques (TL < 1,5)  
n=99**



**Survie selon traitement chez les patients non lymphopéniques (TL >= 1,5)  
n=28**

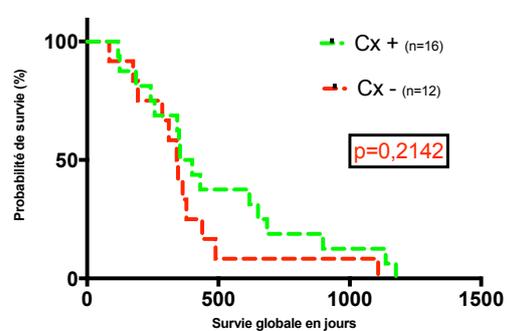
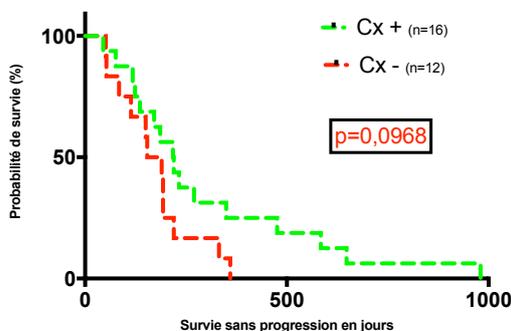


Figure 19 : courbes de survie selon la lymphopénie (seuil à 1,5 G/L)

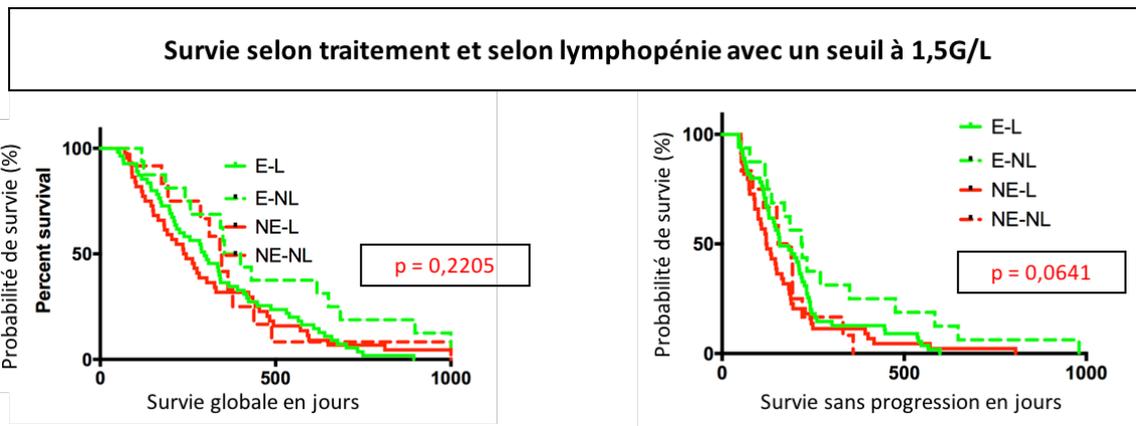


Figure 20 : courbes de survie selon la lymphopénie et selon le traitement (seuil à 1,5 G/L). E=erbitux

Survie selon :	Médiane de SSP	Hazard Ratio[IC95]	p	Médiane de SG	Hazard Ratio[IC95]	p
<b>lymphopénie avec un seuil à 1,5G/L (n=127)</b>						
TL < 1,5 (n=99)	4,9 [1,5 - 26,8]	1,4 [0,95 - 2,06]	0,1047	9,4 [1,6 - 44,5]	1,46 [0,99 - 2,14]	0,0714
TL >= 1,5 (n=28)	6,3 [1,5 - 32,6]			11,7 [2,8 - 39,2]		
<b>traitement chez les patients lymphopéniques (TL&lt;1,5) (n=99)</b>						
Cx+ (n=55)	6,1 [1,5 - 19,9]	0,76 [0,51 - 1,15]	0,1737	9,9 [1,6 - 29,8]	0,93 [0,62 - 1,39]	0,7113
Cx- (n=44)	4 [1,6 - 26,8]			8 [2,1 - 44,7]		
<b>traitement chez les patients non lymphopéniques (TL&gt;=1,5) (n=28)</b>						
Cx+ (n=16)	7,3 [1,5 - 32,6]	0,055 [0,25 - 1,25]	0,0968	12,5 [3,9 - 39,2]	0,63 [0,29 - 1,4]	0,2142
Cx- (n=12)	5,7 [1,6 - 12]			11,4 [2,8 - 36,9]		

Tableau 4 : Médiane de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) selon le taux de lymphocyte. Cx : Cetuximab. TL : taux de lymphocyte

## 2) Pour un seuil à 1,2 G/L

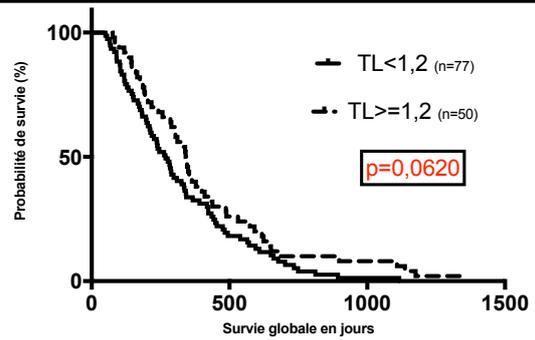
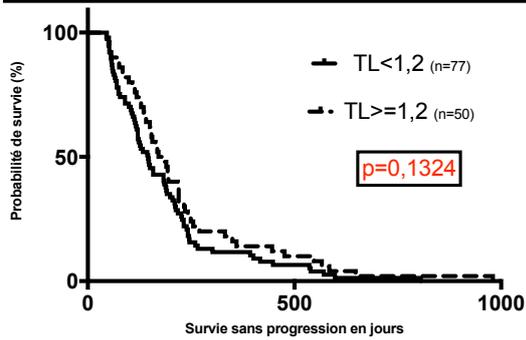
En abaissant le seuil de lymphocyte à 1,2 G/L pour définir la lymphopénie les résultats restaient proches de ceux retrouvés pour un seuil à 1,5G/L.

L'élément majeur à noter était l'apparition d'une différence significative en survie sans progression en faveur de la supériorité du

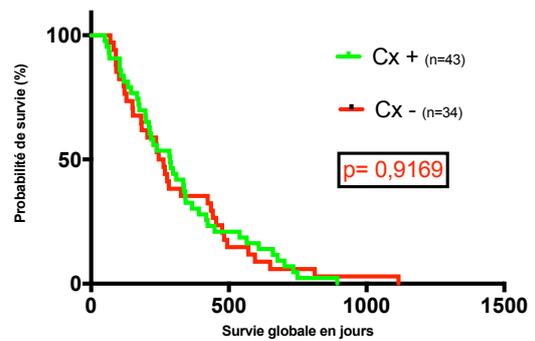
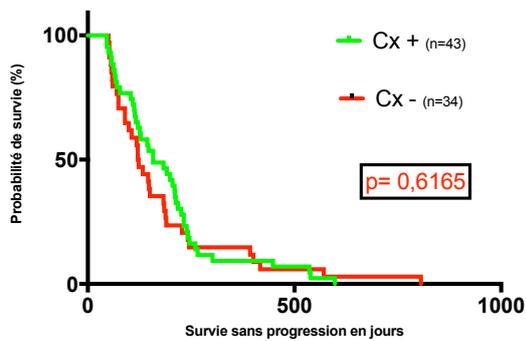
cetuximab par rapport à la chimiothérapie seule pour les patients non lymphopéniques.

Pour les patients non lymphopéniques la médiane de survie sans progression était de 7,3 [1,5 - 32,6] mois dans le groupe Cx+ et de 5 mois [1,7 - 12] dans le groupe Cx - (HR 0,47 [0,25 - 0,88], p=0,004). (Figure 18) Concernant la survie globale, elle était de 12,5 mois [3,9 - 39,2] dans le groupe Cx+ et 10,2 mois [2,5 - 44,7] dans le groupe Cx- (HR 0,73 [0,41 - 1,31] p=0,26). (Figure 20). La différence restait non significative entre les deux traitements pour les patients non lymphopéniques (Figure 21).

### Survie selon lymphopénie avec un seuil à 1,2G/L n=127



### Survie selon traitement chez les patients lymphopéniques (TL < 1,2) n=77



### Survie selon traitement chez les patients non lymphopéniques (TL >= 1,2) n=50

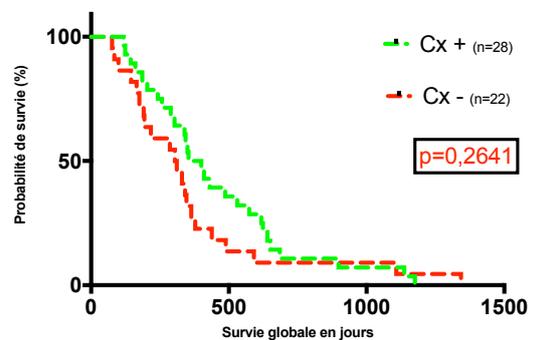
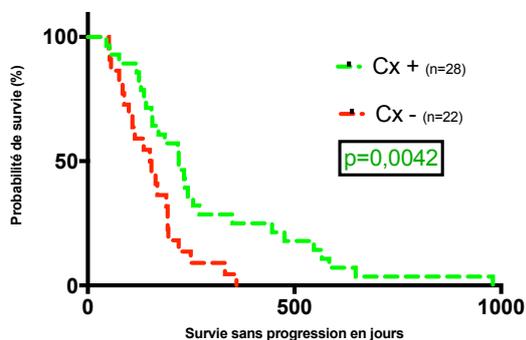


Figure 21 : courbes de survie selon la lymphopénie (seuil à 1,2 G/L)

En comparant les 4 courbes de survie nous retrouvons 3 courbes quasiment superposables (les courbes des patients lymphopéniques et non lymphopéniques Cx- et la courbe des patients lymphopéniques Cx+) et une courbe se démarquant (la courbe des patients non lymphopéniques Cx+). (Figure 22)

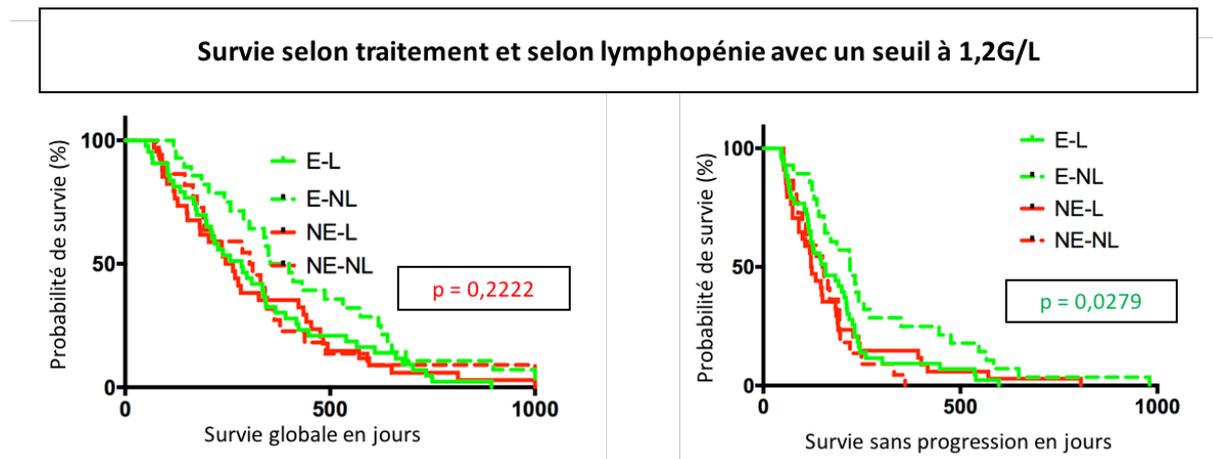


Figure 22 : courbes de survie selon la lymphopénie et selon le traitement (seuil à 1,2 G/L)

## V. EVALUATION DE LA REPONSE AU CETUXIMAB

Nous avons considéré que les patients étaient répondeurs au traitement par Cetuximab lorsqu'ils avaient reçu au moins une cure de cetuximab en entretien. Puis nous avons comparé les proportions de répondeurs chez les lymphopéniques et les non lymphopéniques au seuil de 1,2 G/L.

44% (n=32) étaient considérés comme répondeur.

	lymphopénique : TL < 1,2 G/L	non lymphopénique : TL ≥ 1,2 G/L	Total
Non répondeurs	28	11	39
Répondeurs	15	17	32
Total	39	28	71

Tableau 5 : tableau de contingence étudiant le rapport entre répondeur et lymphopénie. p-value de 0,032

- Sensibilité = 0,65 (probabilité d'être non répondeur si le patient est lymphopénique)
- Spécificité = 0,6 (probabilité d'être répondeur si le patient est non lymphopénique)

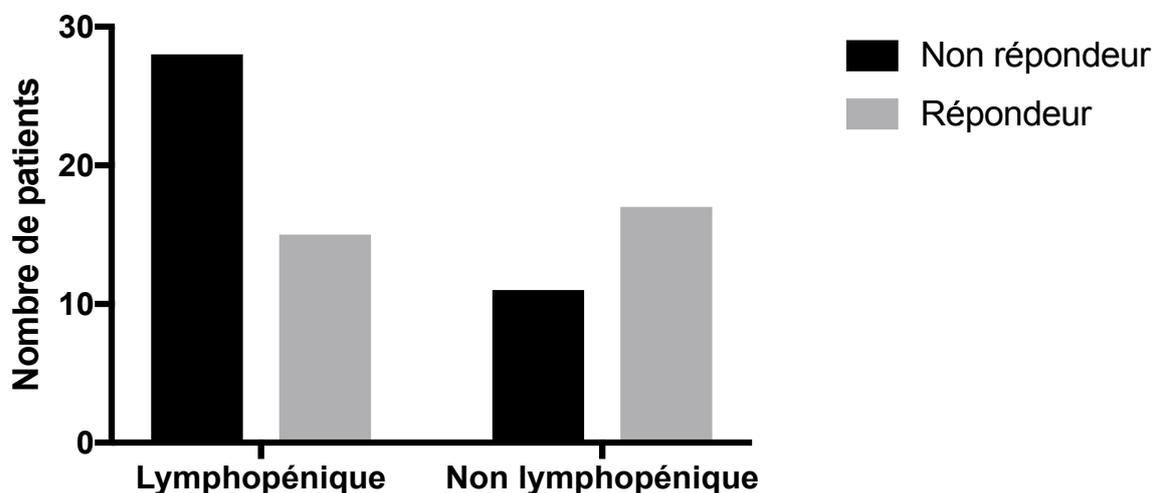


Figure 23 : proportion de patient répondeur ou non répondeur en fonction de la lymphopénie.

Nous avons donc retrouvé une proportion de patient répondeur significativement plus importante chez les patients non lymphopéniques que chez les patients lymphopéniques ( $p=0,032$ ). (Tableau 5 et figure 23)

Nous avons réalisé le même test chez les patients bon répondeurs (au moins 6 cures de cetuximab en entretien). 22,5% des patients étaient bons répondeurs ( $n=16$ ).

	Lymphopéniques : TL < 1,2 G/L	Non lymphopéniques : TL ≥ 1,2 G/L	Total
<b>Non bon répondeurs</b>	35	20	55
<b>Bon répondeurs</b>	8	8	16
<b>Total</b>	43	28	71

Tableau 6: tableau de contingence étudiant le rapport entre bon répondeur et lymphopénie.  $p$ -value de 0,33

- Sensibilité = 0,8
- Spécificité = 0,28

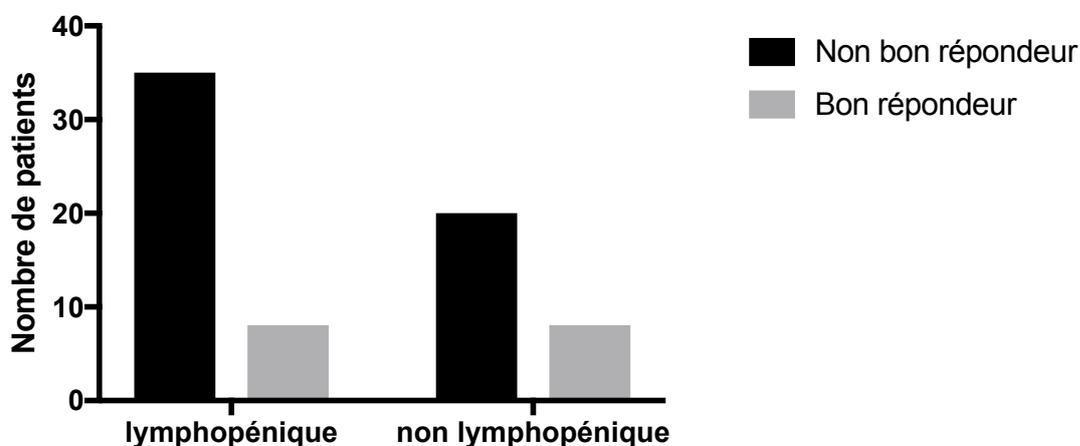


Figure 24 : proportion de patient bon répondeur ou non bon répondeur en fonction de la lymphopénie.

La proportion de patients non lymphopéniques bons répondeurs restait supérieure à la proportion de patients lymphopéniques bons répondeurs mais pas de façon significative. De plus les nombres de patients bons répondeurs lymphopéniques et non lymphopéniques étaient égaux (n=8). (Tableau 6 et figure 24)

## VI. EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTE CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS

Enfin nous avons sélectionné les patients répondeurs non lymphopéniques (n=17) et avons comparé la moyenne du taux de lymphocyte avant traitement et au moment de la progression. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux moyennes (p=0,55)

	n	TL avant traitement	TL à la progression	P-Value Student apparié
<b>Répondeurs non lymphopénique</b>	17	1,7 [1,5 - 1,9]	1,6 [1,2 - 1,9]	0,5545

Tableau 7 : moyenne du taux de lymphocyte avant et après traitement chez les patients répondeurs non lymphopéniques

## DISCUSSION

### I. RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS

Cette étude a permis de mettre en évidence l'absence de bénéfice significatif en survie sans progression chez les patients lymphopéniques traités par cetuximab par rapport aux patients lymphopéniques traités par chimiothérapie seule ( $p=0,17$  pour un txL à 1,5 G/L,  $p=0,61$  pour un TxL à 1,2), alors qu'un bénéfice significatif a été retrouvé dans la population générale ( $p= 0,035$ ) et chez les patients non lymphopéniques pour un taux de lymphocyte à 1,2 G/L ( $p =0,004$ ).

En survie globale la tendance était la même mais les résultats n'étaient significatifs pour aucun des groupes.

Nous avons également retrouvé une proportion de patients répondeurs au cetuximab significativement plus importante chez les patients non lymphopéniques que chez les patients lymphopéniques pour un taux fixé à 1,2 G/L.

En revanche aucune relation n'a pu être mis en évidence entre une chute du taux de lymphocyte et la progression de la maladie.

**Ces résultats sont en faveur de l'influence négative de la lymphopénie chez les patients traités par Cetuximab pour la prise en charge palliative des CE des VADS**

### II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Cette étude, rétrospective et comparative sur cohorte historique, a inclus 127 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS métastatique ou récurrent et traités par chimiothérapie à visée palliative. Les caractéristiques démographiques étaient comparables à celles décrites

dans la littérature pour ce type de population(72). Etaient ainsi retrouvés la forte prédominance de patients masculins (84%), l'âge moyen de 55 ans, et l'importance de l'intoxication alcool-tabagique.

Les caractéristiques tumorales (stades des tumeurs initiales, localisations des métastases, traitements antérieurs) correspondent également aux données de la littérature(72)(73).

### **III. LIMITES DE L'ETUDE**

#### **1) Population**

Il s'agit d'une étude rétrospective, et elle en comporte les risques inhérents. On retrouve une légère hétérogénéité au sein des groupes Cx + et Cx- qui pourrait limiter l'interprétation de nos résultats.

Le groupe Cx + était ainsi légèrement plus âgé au moment de la prise en charge palliative. L'intoxication alcoolique était plus fréquente et les patients avaient reçus plus de traitements antérieurs dans le groupe Cx-.

L'intoxication alcoolique est un facteur de risque de développer un cancer ORL mais n'a pas été établi avec certitude comme facteur de mauvais pronostic ; les patients présentant une consommation d'alcool importante pourraient présenter plus de comorbidités et donc une moins bonne survie mais dans notre étude le score de Charlson était identique pour les deux groupes.

On retrouve également une différence entre les patients lymphopéniques et non lymphopéniques pour le score de Charlson, il était plus élevé pour les patients non lymphopéniques alors que l'on se serait attendu à l'inverse, cela peut influencer de façon péjorative le pronostic des patients non lymphopéniques

## 2) Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude per-protocole et les patients n'ayant pas reçu au moins 2 cures de chimiothérapie ont été exclus, ce qui peut biaiser les bénéfices à attendre de la chimiothérapie puisque les patients ayant présenté une mauvaise tolérance ou une poursuite évolutive tumorale lors du premier cycle de chimiothérapie ont été exclus.

### IV. EFFICACITE DU CETUXIMAB

Cette étude a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la survie sans progression lors de l'adjonction de cetuximab dans cette population, avec une SSP médiane de 6,3 mois dans le groupe Cx+ et de 4,4 mois dans le groupe Cx- ( $p=0,035$ ). Ces résultats sont proches de l'étude princeps menée par Vermoken et al.(59) qui retrouvait une SSP médiane de 5,6 mois dans le groupe Cx+ contre 3,3 mois dans le groupe Cx- ( $p<0,001$ ).

Ces résultats n'étaient pas significatifs en survie globale malgré une tendance retrouvée à l'amélioration pour les patients traités par cetuximab. La survie globale était de 11,1 mois dans le groupe Cx+ et 9 mois dans le groupe Cx- ( $p=0,36$ ). L'étude de Vermoken et al retrouvait une SG médiane de 10,1 mois dans le groupe Cx+ contre 7,4 mois dans le groupe Cx- ( $p<0,001$ ). L'absence de significativité des résultats de notre étude est possiblement liée à son manque de puissance. En effet nous n'avons inclus dans le groupe Cx + que 71 patients alors que leur étude en incluait 220.

Nous avons retrouvé dans notre population 40% de patients répondeurs au traitement et 20% de bons répondeurs. Nos résultats étaient légèrement supérieurs à ceux de Vermoken et al en 2007(66) qui retrouvait un taux de bons répondeurs à 13%. Leur population de patient avait reçu

du cetuximab uniquement, cela pourrait expliquer cet écart. De plus de par le caractère rétrospectif de l'étude nos critères d'évaluation de la réponse tumorale étaient sous-optimaux

## **V. FACTEUR PREDICTIF D'EFFICACITE DU CETUXIMAB**

### **1) Toxicité cutanée**

Actuellement le seul facteur prédictif retrouvé de réponse à cet anticorps monoclonal est la toxicité cutanée(58)(74). Notre étude confirme cette constatation puisque la SSP médiane était significativement meilleure chez les patients présentant une toxicité cutanée de grade 2 et 3. Ces résultats étaient retrouvés sous forme de tendance pour la survie globale.

En revanche il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de patients présentant une toxicité cutanée de grade 2 et 3 chez les patients lymphopéniques et non lymphopéniques que le seuil soit à 1,5 ou à 1,2 G/L.; D'après notre hypothèse nous nous serions attendus à retrouver une toxicité cutanée moins forte chez les patients lymphopéniques., Cela remet donc en cause la lymphopénie comme facteur prédictif de réponse au cetuximab.

### **2) La lymphopénie**

La lymphopénie est décrite dans la littérature comme facteur de mauvais pronostic dans les cancers (75)(71). Malgré une tendance à l'amélioration de la survie globale pour les patients non lymphopénique en particulier avec un seuil à 1,2 G/L (médiane SG 11,4 mois [2,5-44,7] pour Lq- vs 8,9 mois [1,6-29,8] pour Lq+ (p=0,06)) nous n'avons pas pu le

confirmer de manière significative probablement de par le manque de puissance de notre étude.

La lymphopénie a été décrite par Won Jin Ho et al.(76) comme facteur prédictif négatif dans le traitement par Nivolumab des CE des VADS. Malgré de nombreux articles décrivant l'importance de l'immunité dans la réponse au cetuximab(77)(35), aucun, à notre connaissance, n'étudie le rôle de la lymphopénie sur l'efficacité de ce traitement.

Les résultats de notre étude suggèrent l'importance des mécanismes immunitaires dans la réponse au cetuximab en démontrant l'influence de la lymphopénie avant traitement sur la survie sans progression chez les patients traités par cet anticorps monoclonal.

Nous avons retrouvé une différence significative en survie sans progression entre les patients non lymphopéniques traités par chimiothérapie+cetuximab et ceux traités par chimiothérapie seule en faveur du groupe chimiothérapie + cetuximab alors que cette différence n'a pas été retrouvée chez les patients lymphopéniques.

Bien qu'il soit nécessaire de confirmer ce résultat par une étude prospective à plus forte puissance la lymphopénie semble être un facteur à prendre en compte dans l'instauration d'un traitement par cetuximab.

Ces constatations doivent tout de même être nuancées par les résultats retrouvés en analysant les populations de répondeurs et de bons répondeurs. En effet bien que la proportion de patients répondeurs et bons répondeurs soit plus importante chez les patients non lymphopéniques, nous retrouvons tout de même un nombre non négligeable de patients lymphopéniques répondeurs et bon répondeurs. Cela constitue un

argument pour dire que les mécanismes immunitaires et l'ADCC ne sont pas la seule voie d'efficacité du cetuximab. Néanmoins, cela peut aussi signifier que la lymphopénie n'est pas un critère assez spécifique de ces mécanismes immunologiques. Il serait intéressant d'étudier la fonction qualitative des lymphocytes et en particulier des lymphocytes Natural Killers jouant un rôle important dans l'ADCC.

## **VI. CETUXIMAB et IMMUNITÉ**

Les résultats décrits précédemment renforcent l'importance des mécanismes immunitaires dans la réponse au Cetuximab. Malgré ces constatations, le taux d'efficacité du cetuximab parmi les patients non lymphopéniques restent faibles.

Cela confirme que le critère biologique de sélection des patients nécessite probablement d'être affiné et cela invite à réfléchir aux autres mécanismes immunitaires oncogéniques non couverts par le cetuximab et qui malgré un taux de lymphocyte suffisant peuvent entraîner un échec de la thérapeutique.

Parmi ces mécanismes les points de contrôle immunitaire ont été beaucoup étudiés ces dernières années et ont donné naissance à de nouveaux traitements qui seuls ou en association avec le Cetuximab semblent prometteurs.

- La voie PD1- PDL1 :

Les cellules T CD8 activées, les cellules NK, les cellules B, les monocytes et les cellules dendritiques expriment PD-1, une protéine de

surface cellulaire qui, lorsqu'elle est liée par son ligand PD-L1 sert de signal inhibiteur et bloque l'activation du lymphocyte T

PD-L1 est exprimé par environ 60% des tumeurs des VADS(54)(35).

Deux anticorps monoclonaux ayant pour cible PD-1 ont été créés.

Le nivolumab a reçu l'AMM en France en janvier 2018(53) en option thérapeutique en seconde ligne de traitement de patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Le pembrolizumab est en cours de validation.

- La molécule d'adhérence CTLA-4 :

Comme PD-1, CTLA-4 est également une protéine qui inhibe l'activation des cellules T.

L'expression transitoire de CTLA4 se produit sur les cellules T activées, agissant comme un inhibiteur compétitif de CD28 grâce à sa plus grande affinité avec les ligands B7 CD80 et CD86. La liaison du ligand fournit un signal inhibiteur, empêchant une activation supplémentaire du système immunitaire. De plus, le CTLA-4 peut agir également via son expression constitutive sur les cellules T régulatrices (Treg) (figure 25).

Dans une étude portant sur des patients HNSCC traités au cetuximab, les patients présentant une fréquence plus élevée de CTLA-4 circulant présentaient des résultats cliniques plus péjoratifs(80)

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre CTLA-4 et approuvé pour le traitement du mélanome métastatique. Cette molécule est en cours d'essais à la fois en monothérapie et en association avec le nivolumab dans les CE des VADS récidivant ou métastatiques. Les différents mécanismes d'action de CTLA-4 et PD-1 offrent un potentiel d'activité synergique.

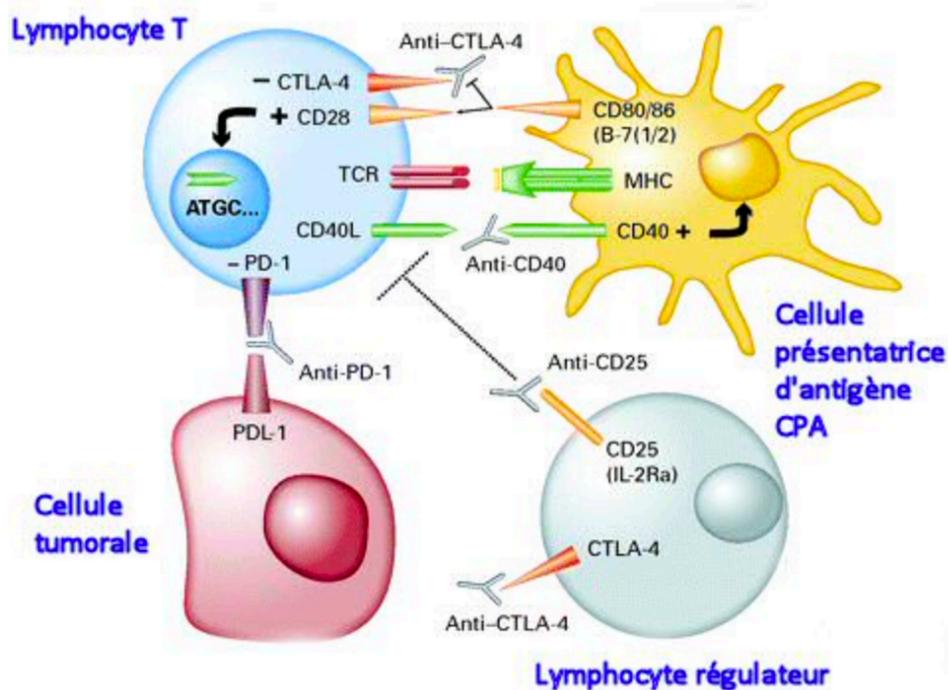


Figure 25 : mécanisme de blocage de PD-1 et CTLA-4

## VII. PERSPECTIVES

Une étude prospective incluant un grand nombre de sujet devrait être réalisée pour confirmer le rôle de la lymphopénie chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS en situation palliative traités par cetuximab.

Cette étude pourrait inclure les patients traités par thérapie ciblée (cetuximab) mais aussi les patients traités par immunothérapie (nivolumab) car nous avons pu voir l'importance des mécanismes immuns dans ces deux thérapies.

De plus la lymphopénie était un critère peu ciblé et ne s'intéressant qu'à la fonction quantitative des lymphocytes, il serait nécessaire d'étudier plus précisément les lymphocytes Natural killer et les lymphocytes T cytotoxiques de façon indépendante d'un point de vue quantitatif mais

aussi qualitatif, ainsi que la proportion de lymphocytes T régulateurs et leurs caractéristiques.

## **CONCLUSION**

Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro digestives sont des cancers de mauvais pronostic. Le rapport bénéfice-coût des nouvelles thérapies tel que le cetuximab est médiocre.

Il est nécessaire de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes de la carcinogénèse, trouver des facteurs prédictifs d'efficacité du cetuximab et de nouvelles molécules pouvant agir en synergie avec les thérapies existantes.

Les mécanismes immuns tel que l'ADCC ou l'inhibition des points de contrôle de la réponse immunitaire semblent jouer un rôle majeur dans le fonctionnement des thérapies ciblées et des immunothérapies.

Selon notre étude la lymphopénie semble être un facteur prédictif négatif de réponse au cetuximab. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de survie sans progression chez les patients lymphopéniques traités par chimiothérapie + cetuximab par rapport à ceux traités par chimiothérapie seule alors que cette différence était retrouvée chez les patients non lymphopéniques.

Des études complémentaires prospectives sur de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Elles permettront aussi d'étudier de façon indépendante les différents types de lymphocytes et en particulier les lymphocytes Natural killer sur le plan qualitatif et quantitatif. Elles pourraient être étendues aux immunothérapies.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. les cancers en france - édition 2017. 2017.
2. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002 Jun;3(6):415–28.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57–70.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359–386.
6. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control CCC.* 2003 Nov;14(9):897–906.
7. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer.* 1988 Apr 15;41(4):483–91.
8. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004 Feb 20;108(5):741–9.
9. Mazul AL, Shivappa N, Hébert JR, Steck SE, Rodriguez-Ormaza N, Weissler M, et al. Proinflammatory diet is associated with increased risk of squamous cell head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2018 Apr 26;
10. Anantharaman D, Billot A, Waterboer T, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, et al. Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncol.* 2018 Jun;81:89–94.
11. Ducatman BS. The Role of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Jun;142(6):715–8.
12. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):122–37.
13. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440–51.
14. InCa. Rapport de l'institut national du cancer : les cancers en France 2016 [Internet]. 2016. Available from: [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=1](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1)
15. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science.* 2011 Aug 26;333(6046):1154–7.
16. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011 Aug 26;333(6046):1157–60.
17. Pierre May, Evelyne May. Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires.* 1999;

18. Hao Q, Cho WC. Battle against cancer: an everlasting saga of p53. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 1;15(12):22109–27.
19. Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, Mitschler A, Ramirez J, Forster A, et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53. *Nature*. 2016 Jan 28;529(7587):541–5.
20. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Lee S, Baranov E, Hoffman RM, et al. A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell*. 2002 May 3;109(3):335–46.
21. Li L, Lu Y. Inhibition of Hypoxia-Induced Cell Motility by p16 in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *J Cancer*. 2010 Sep 1;1:126–35.
22. Melkane AE, Mirghani H, Aupérin A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, et al. HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinomas: a comparison between three diagnostic approaches. *Am J Otolaryngol*. 2014 Feb;35(1):25–32.
23. Rietbergen MM, Snijders PJF, Beekzada D, Braakhuis BJM, Brink A, Heideman DAM, et al. Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas. *Int J Cancer*. 2014 May 15;134(10):2366–72.
24. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Leonart ME, Castellvi J, et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011 May 5;30(18):2087–97.
25. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Jun;59(2):S21–6.
26. Nevo J. Novel Players in the Integrin Signaling Orchestra: TCPTP and MDGI. 2011.
27. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig [Internet]*. 2010 [cited 2018 Oct 2];II(1). Available from: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
28. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro Dig*. 2009;1(3):187.
29. Kuss I. Decreased Absolute Counts of T Lymphocyte Subsets and Their Relation to Disease in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3755–62.
30. Ferris RL. Immune Escape Associated with Functional Defects in Antigen-Processing Machinery in Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3890–5.
31. Moskovitz JM, Moy J, Seiwert TY, Ferris RL. Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review of Current and Emerging Therapeutic Options. *The Oncologist*. 2017 Jun;22(6):680–93.
32. Concha-Benavente F, Srivastava R, Ferrone S, Ferris RL. Immunological and clinical significance of HLA class I antigen processing machinery component defects in malignant cells. *Oral Oncol*. 2016 Jul;58:52–8.
33. Ogino T, Shigyo H, Ishii H, Katayama A, Miyokawa N, Harabuchi Y, et al. HLA Class I Antigen Down-regulation in Primary Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Lesions as a Poor Prognostic Marker. *Cancer Res*. 2006 Sep 15;66(18):9281–9.
34. Meissner M. Defects in the Human Leukocyte Antigen Class I Antigen Processing Machinery in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association with Clinical Outcome. *Clin Cancer Res*. 2005 Apr 1;11(7):2552–60.
35. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3293–304.
36. Liang B, Workman C, Lee J, Chew C, Dale BM, Colonna L, et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008 May 1;180(9):5916–26.

37. Yang Z-Z, Grote DM, Ziesmer SC, Niki T, Hirashima M, Novak AJ, et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 2012 Apr 2;122(4):1271–82.
38. Camacho M, León X, Fernández-Figueras M-T, Quer M, Vila L. Prostaglandin E<sub>2</sub> pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2008 Sep;30(9):1175–81.
39. Seiwert TY, Cohen EEW. Targeting Angiogenesis in Head and Neck Cancer. *Semin Oncol*. 2008 Jun;35(3):274–85.
40. Chikamatsu K, Sakakura K, Whiteside TL, Furuya N. Relationships between regulatory T cells and CD8+ effector populations in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2007 Feb;29(2):120–7.
41. Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. *Cancer Sci*. 2014 Jan;105(1):1–8.
42. Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, Neskey DM, Kaczmar JM, Schopper HK, et al. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngol Neck Surg*. 2018 Apr;158(4):649–59.
43. Nishimura H, Sasaki R, Yoshida K, Miyawaki D, Okamoto Y, Kiyota N, et al. Radiotherapy for Stage I or II hypopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2012 Nov;53(6):892–9.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancer. Version 1.2016. 2016.
45. Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, Trotti A, Zackrisson B, Zhang Q, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;126(1):107–15.
46. Gillison ML, Restighini C. Anticipation of the Impact of Human Papillomavirus on Clinical Decision Making for the Head and Neck Cancer Patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Dec;29(6):1045–60.
47. Chen MM, Roman SA, Kraus DH, Sosa JA, Judson BL. Transoral Robotic Surgery: A Population-Level Analysis. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2014 Jun;150(6):968–75.
48. Philouze P, Céruse P, Thariat J. Chirurgie ou radiothérapie pour les cancers viro-induits ? *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Sep 8]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321818302804>
49. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, Périé S, Schultz P, Barry B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol*. 2017;67:29–36.
50. Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O, Aupérin A, Tao Y, et al. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral Oncol*. 2018 Jul;82:131–7.
51. Enokida T, Okano S, Fujisawa T, Ueda Y, Uozumi S, Tahara M. Paclitaxel Plus Cetuximab as 1st Line Chemotherapy in Platinum-Based Chemoradiotherapy-Refractory Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol* [Internet]. 2018 Aug 27 [cited 2018 Sep 8];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00339/full>
52. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Van Herpen CML, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1864–71.
53. HAS. Haute autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Avis nivolumab. 2018.

54. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
55. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang H-Z, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002 Dec 15;62(24):7350–6.
56. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 3;90(11):824–32.
57. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567–78.
58. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):21–8.
59. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
60. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006 Oct;6(10):803–12.
61. Holcmann M, Sibilina M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol*. 2015 Oct 2;2(4):e1004969.
62. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJW, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell*. 2005 Apr;7(4):301–11.
63. Tammen A, Derer S, Schwanbeck R, Rösner T, Kretschmer A, Beurskens FJ, et al. Monoclonal Antibodies against Epidermal Growth Factor Receptor Acquire an Ability To Kill Tumor Cells through Complement Activation by Mutations That Selectively Facilitate the Hexamerization of IgG on Opsonized Cells. *J Immunol*. 2017 Feb 15;198(4):1585–94.
64. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie H-B, Davidson HC, et al. Cetuximab-Activated Natural Killer and Dendritic Cells Collaborate to Trigger Tumor Antigen-Specific T-cell Immunity in Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 1;19(7):1858–72.
65. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, et al. Phase II Multicenter Study of the Antiepidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Cetuximab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Platinum-Refractory Metastatic and/or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5568–77.
66. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab As a Single Agent in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jun;25(16):2171–7.
67. van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, et al. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Feb;273(2):455–64.
68. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer.

Gynecol Oncol. 2016 Jan;140(1):76–82.

69. Kou F, Lu Z, Li J, Zhang X, Lu M, Zhou J, et al. Pretreatment lymphopenia is an easily detectable predictive and prognostic marker in patients with metastatic esophagus squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy. *Cancer Med*. 2016 May;5(5):778–86.
70. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res*. 2009 Jul 1;69(13):5383–91.
71. Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma: Neutrophils and lymphocytes: prognostic value in HNSCC. *Head Neck*. 2016 Apr;38(S1):E1068–74.
72. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):379–96.
73. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008 Apr;83(4):489–501.
74. Cohen EEW. Role of Epidermal Growth Factor Receptor Pathway–Targeted Therapy in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 10;24(17):2659–65.
75. Feng J-F, Liu J-S, Huang Y. Lymphopenia Predicts Poor Prognosis in Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma: *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e257.
76. Ho WJ, Yarchoan M, Hopkins A, Mehra R, Grossman S, Kang H. Association between pretreatment lymphocyte count and response to PD1 inhibitors in head and neck squamous cell carcinomas. *J Immunother Cancer [Internet]*. 2018 Dec [cited 2018 Sep 28];6(1). Available from: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-018-0395-x>
77. Yang X, Zhang X, Mortenson ED, Radkevich-Brown O, Wang Y, Fu Y-X. Cetuximab-mediated Tumor Regression Depends on Innate and Adaptive Immune Responses. *Mol Ther*. 2013 Jan;21(1):91–100.
78. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):956–65.
79. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005 Nov 1;25(21):9543–53.
80. Jie H-B, Schuler PJ, Lee SC, Srivastava RM, Argiris A, Ferrone S, et al. CTLA-4 + Regulatory T Cells Increased in Cetuximab-Treated Head and Neck Cancer Patients Suppress NK Cell Cytotoxicity and Correlate with Poor Prognosis. *Cancer Res*. 2015 Jun 1;75(11):2200–10.
81. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
82. Santuray RT, Johnson DE, Grandis JR. New Therapies in Head and Neck Cancer. *Trends Cancer*. 2018 May;4(5):385–96.
83. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Linking Inflammation and Cancer. *J Immunol*. 2009 Apr 15;182(8):4499–506.



## RESUME

### Problématique :

Les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont des cancers de mauvais pronostic. Le cetuximab a constitué un espoir mais un petit nombre de patients traités semblent réellement en avoir le bénéfice en terme de survie, et ce, au prix d'une toxicité surajoutée et d'un coût important.

Aucun facteur prédictif d'efficacité n'a pu être établi. Les mécanismes immunitaires et en particulier l'ADCC semblent être fortement impliqué dans la réponse tumorale. Le but de notre étude était d'étudier l'impact de la lymphopénie chez les patients traités par cetuximab pour un carcinome épidermoïde des VADS en situation palliative.

### Matériel et méthode :

Cette étude incluait les patients traités par Sel de Platine + 5FU +/- Cetuximab au Centre Henri Becquerel, entre 2005 et 2014, pour un carcinome épidermoïde des VADS en situation palliative. Les patients étaient répartis en deux catégories en fonction de leur taux de lymphocyte (lymphopénique ou non lymphopénique) puis nous avons comparé leur médiane de survie en fonction du traitement reçu.

### Résultats :

Nous avons mis en évidence l'absence de bénéfice significatif en survie sans progression chez les patients lymphopéniques (lymphocytes  $<1,2$  G/L) traités par cetuximab + chimiothérapie par rapport aux patients lymphopéniques traités par chimiothérapie seule ( $p=0,61$ ) alors que ce bénéfice significatif a été retrouvé dans la population générale ( $p=0,035$ ) et chez les patients non lymphopéniques ( $p=0,004$ ). La tendance était la même en survie globale mais les résultats n'étaient pas significatifs.

### Conclusion :

Bien qu'il faille confirmer nos résultats par une étude prospective à plus forte puissance, la lymphopénie pourrait guider l'instauration d'un traitement par cetuximab, en situation palliative, car les patients non lymphopéniques semblent être ceux qui bénéficient de ce traitement en termes de SSP.

Il serait intéressant de pouvoir analyser la fonction qualitative et quantitative des différents types de lymphocytes.

Mots clés : Cetuximab, lymphopénie, carcinome épidermoïde, voies aérodigestives supérieures