



HAL
open science

Validation de l'anticorps QR1 dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

Nicolas Brandone

► To cite this version:

Nicolas Brandone. Validation de l'anticorps QR1 dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01954189

HAL Id: dumas-01954189

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01954189>

Submitted on 13 Dec 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.

Validation de l'anticorps QR1 dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 1er Juin 2018

Par Monsieur Nicolas BRANDONE

Né le 31 octobre 1989 à Marseille 06eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane	Président
Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) MASCAUX Céline	Directeur
Monsieur le Docteur BUONO Jean-Pascal	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
	CHAMLIAN Albert		LUCIANI Jean-Marie
	CHARREL Michel		MAGALON Guy
	CHAUVEL Patrick		MAGNAN Jacques
	CHOUX Maurice		MALLAN- MANCINI Josette
	CIANFARANI François		MALMEJAC Claude
	CLEMENT Robert		MATTEI Jean François
	COMBALBERT André		MERCIER Claude
	CONTE-DEVOLX Bernard		METGE Paul
	CORRIOL Jacques		MICHOTÉY Georges
	COULANGE Christian		MILLET Yves
	DALMAS Henri		MIRANDA François
	DE MICO Philippe		MONFORT Gérard
	DELARQUE Alain		MONGES André
	DEVIN Robert		MONGIN Maurice
	DEVRED Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DJIANE Pierre		NAZARIAN Serge
	DONNET Vincent		NICOLI René
	DUCASSOU Jacques		NOIRCLERC Michel
	DUFOUR Michel		OLMER Michel
	DUMON Henri		OREHEK Jean
	FARNARIER Georges		PAPY Jean-Jacques
	FAVRE Roger		PAULIN Raymond
	FIECHI Marius		PELOUX Yves
			PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987 M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988 MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989 M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouïl	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Héléne
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teóдора Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHI GO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSTIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5307

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) *(disponibilité)*
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLES Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) *Surnombre*
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSNTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Stéphane Garcia,
Vous m'avez permis, au cours de cet internat, d'une part de mettre un pied dans la recherche et d'y prendre goût et d'autre part de m'intéresser à l'immunothérapie. Ce sujet est si vaste et si intéressant que je ne compte pas m'arrêter là.
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de m'avoir accompagné tout au long de ces 5 années. Je vous en suis très reconnaissant.

A mon directeur de thèse, le Docteur Céline Mascaux,
Je te remercie infiniment d'avoir pris du temps pour me lancer dans ce travail et d'avoir été présente et disponible dès que j'en avais besoin. Ton exigence et ton souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion. Et surtout tu m'as réconcilié avec les statistiques, ce qui est un bel exploit.
Merci pour tout, j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble pour les projets à venir.

A Monsieur le Professeur Laurent Daniel,
Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils avisés ainsi que pour votre rôle en tant que coordinateur du DES. Vous avez si gentiment et spontanément accepté de participer au jury. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean Pascal Buono,
Mon avenir aurait été tout autre si je n'avais pas croisé ton chemin. Merci pour ton soutien et pour l'opportunité d'avoir été ton premier interne. Ta présence dans ce jury représente beaucoup pour moi.

Un grand merci à tous les médecins des différents centres qui ont pris le temps pour me montrer des cas et de m'apprendre tant de choses.

Merci en particulier à l'équipe médicale comme technique de l'hôpital Nord où j'y ai passé la majorité de mon internat.

Je remercie également le laboratoire de transfert, en particulier le Professeur L'Houcine Ouafik et le Docteur Isabelle Nanni-Metellus qui m'ont donné goût à la pathologie moléculaire et sans oublier toute l'équipe sans qui le laboratoire ne serait pas le même.

Merci à l'équipe d'Eguilles : Dr Levrel, Dr Riera, Dr Neumann et Dr Vaunois pour m'avoir accueilli comme l'un des vôtres et pour m'avoir appris tant de choses en si peu de temps.

Merci à l'équipe de recherche de Juan Iovanna et en particulier à Nelson Duseti et la team PaCaOmics, puisse notre collaboration perdurer longtemps.

Un grand merci à l'équipe R&D d'HalioDx pour m'avoir accueilli dans le cadre de cette thèse et qui sera suivi d'autres collaborations.

Une pensée pour mes divers co-internes et en particulier ceux qui ont eu à se débrouiller sans moi pendant mon master.

Je n'oublie pas Main Guild, OYB, Elastogon, ~~Horst Tapper experiment~~, composé de Kiki à la basse, Bibi à la guitare jardin, Thib Thib Thib aux claviers/chant et Jibou notre lead singer et avec qui nous avons vécu des moments inoubliables remplis d'olives et merci à Simon parce que « super les mecs, la réunion d'information c'était la semaine dernière ».

Aux premiers fans de Main Guild qui s'avèrent être mes amis proches :

Chris, depuis la 6^{ème}2 on en a vécu des choses. Ne reste pas trop longtemps dans le nord, tu vas beaucoup manquer à ton willy.

JB, après la soutenance on se fait un foutcheball ? Je te propose samedi 10h. Sinon on va à Richebois, je connais Franky V.

Clém (Bibi), notre passion commune pour Dragon Ball et l'espagnol nous a permis de nous rencontrer. Je te prédis un grand avenir guitaristique mais évite de grimper à nouveau aux lampadaires, on ne sait jamais.

Ma petite lisouille, déjà 10 ans que tu me bourres le crâne avec le bio, encore 10 ans comme ça et je me lance dans l'agriculture bio ! Il se pourrait même que je fasse enfin du kayak avec Georges.

Marlito tu peux nous réserver un weekend sportif, je suis prêt,

Julie GDL, un jour nous lâcherons des caisses d'huile dans ton jacuzzi de poche Marco le roi du paddle en zone non autorisée, à quand une thèse de science ?

Camille, Stéphane Plaza n'a qu'à bien se tenir dorénavant

Mon petit Riri, le business man toujours en vadrouille, c'est dur de te voir mais quand on y arrive c'est toujours un régal. On en aura passé de bons moments. Bayouuuun !

A Mavou et au petit Gaël qui deviendra grand et pourra remplacer son père au chant (on espère qu'il a hérité de la voix de son grand père) dans Main Guild 2.0 et permettre à sa mère de se reposer un peu

Tom et Guilhem, bien que nous nous voyons rarement, à chaque fois c'est comme si on s'était quittés la veille (Go Bluestars !)

A ma famille qui m'a permis d'en arriver là :

Jean-Henri, Vanessa, Thomas et Théo (et Doc), je paye ma tournée au mcdo la prochaine fois qu'on se voit en souvenir du bon vieux temps.

A mes oncles, tantes et cousins éloignés, nous ne nous voyons que trop rarement mais je pense fort à vous.

A ma sœur Marie, je suis content de voir que tu aies trouvé ta voie et que tu t'épanouisses dans ce que tu fais.

A ma mère Hélène, sans toi et ta gestion de tant de choses, je n'aurais pas pu réussir mes études et dans la vie.

A mon père, Jean-Marie, je regrette un peu de ne pas avoir pris ta suite mais je n'en aurai pas eu le courage. Je me réjouis que l'on puisse travailler un peu ensemble. Et merci pour m'avoir facilité mon entrée dans la vie active et avoir toujours été présent pour moi.

A ma grand mère, Bobette, je suis heureux que tu puisses assister à ce moment avec nous, tu es formidable et toujours aussi dynamique.

Même si je ne le montre pas, je vous aime fort et je me rends compte de la chance que j'ai de vous avoir.

A mes grands parents qui sont partis trop tôt et qui ne connaîtront pas ce moment, je pense souvent à vous.

A la meilleure d'entre tous, Mélanie, tu m'as grandement facilité la gestion de ces dernières années en t'occupant de tant de choses. A mon tour de prendre soin de toi.

Plan

RESUME	2
INTRODUCTION	3
MATERIELS ET METHODES	5
Tissue Micro Array.....	5
Immunohistochimie.....	6
Score et interprétation du marquage de PD-L1	6
Analyses de corrélation entre carottes d'un même patient	7
Analyses de corrélation entre patients et entre clones	7
Tests de concordance et Sensibilité/Spécificité.....	7
Analyses statistiques.....	7
RESULTATS	8
Caractéristiques générales	8
Corrélation entre les duplicats d'un même patient	9
Corrélation des valeurs de PD-L1 entre chaque clone	10
Concordance entre les différents clones et Sensibilité/Spécificité du test.....	11
DISCUSSION	16
Les duplicats des clones sont bien corrélés.....	17
Le marquage de PD-L1 par QR1 est très bien corrélé aux autres clones.....	17
Les résultats obtenus avec QR1 sont concordants avec les autres clones	18
CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHIE	22
Données et figures supplémentaires	29

RESUME

INTRODUCTION : L'évaluation de l'expression du Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1) par les cellules tumorales en immunohistochimie est devenue une étape nécessaire dans le traitement des cancers du poumon. Il est important de disposer d'un anticorps validé qui puisse détecter avec fiabilité les cellules exprimant PD-L1. Différents anticorps ont déjà fait l'objet d'études comparatives. Un nouvel anticorps (QR1, Quartett) a été comparé dans cette étude à des anticorps de référence pour déterminer s'il peut être utilisé à leur place. **MATERIELS ET METHODES :** Un Tissue Micro Array (TMA) a été fait à partir de 110 adénocarcinomes broncho-pulmonaires et a été analysé en immunohistochimie avec 4 clones différents : QR1, 22c3, Sp263 et E1L3N. La corrélation entre les duplicats d'échantillons a été analysée pour chaque clone et ensuite une corrélation et la concordance entre les clones ont été calculées. **RESULTATS :** 101 patients étaient exploitables, les duplicats pour chaque clone étaient fortement corrélés. La corrélation était la plus forte ($r = 0,82$) entre QR1 et 22c3 et un peu moins forte avec les autres clones. 78%, 79% et 97% des cas QR1 étaient concordants avec 22c3 respectivement pour les seuils de $<1\%$, $1\%-49\%$ et $\geq 50\%$. Les sensibilités et spécificités de QR1 par rapport au 22c3 étaient supérieures à 75% et à 81% respectivement. **DISCUSSION :** L'analyse de l'expression de PD-L1 dans les adénocarcinomes pulmonaires par le clone QR1 est très fortement corrélée et concordante avec le principal clone de référence utilisé dans la majorité des laboratoires (22c3). Il peut être utilisé en remplacement de ce dernier en routine clinique.

INTRODUCTION

Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) représente la première cause de décès par cancer dans le monde (1). Depuis le début des années 2000 et la mise en évidence de multiples altérations moléculaires, les thérapies ciblées ont été une révolution dans la prise en charge des patients métastatiques permettant d'améliorer leur pronostic (2-4).

Ces dernières années ont vu apparaître une nouvelle approche thérapeutique ciblant le système immunitaire avec en particulier l'axe Programmed cell Death 1 (PD-1) / Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1)(5,6). Ces molécules jouent un rôle clé dans la régulation de l'activation des lymphocytes T (7) en inhibant la reconnaissance des cellules tumorales par ces derniers et empêchant donc la réponse immunitaire cytotoxique, ce qui constitue un mécanisme d'échappement tumoral au système immunitaire (8).

Des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont été développés soit contre PD-1 (Nivolumab et Pembrolizumab) soit contre PD-L1 (Atezolizumab et Durvalumab) (9).

Ces inhibiteurs ont démontré la supériorité de leur efficacité par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne après échec de la chimiothérapie à base de platine dans les CBNPC (10-14). Plus récemment, leur intérêt en première ligne, en comparaison au traitement standard à base de sels de platine a également été démontré pour les patients fortement expresseurs du PD-L1 ($\geq 50\%$) (13).

Initialement, à chaque drogue était associé un test immunohistochimique spécifique permettant d'évaluer l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Chaque anticorps possédait son propre protocole d'immunohistochimie ainsi que son propre protocole d'interprétation du marquage (Tableau 1) et nécessitait un automate d'immunohistochimie dédié ; il n'était pas possible de tester un kit commercial dédié à une plateforme sur une autre. Ces anticorps ont été développés pour servir de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement (15-19). Actuellement, seul le clone 22c3 d'Agilent® est défini comme un test compagnon, c'est à dire qu'il est obligatoire d'évaluer, sur un automate spécifique, l'expression de PD-L1 avant de pouvoir traiter par Pembrolizumab. Si PD-L1 $\geq 50\%$, une immunothérapie en première ligne pourra être proposée et si PD-L1 $\geq 1\%$ une immunothérapie pourra être proposée

en seconde ligne. Pour les autres molécules anti PD-1 ou anti PD-L1, la recherche d'expression de PD-L1 est un test complémentaire et les critères de positivité sont différents mais plusieurs études ont montré que le seuil de 1% est le plus pertinent pour décider d'une immunothérapie (11,12,20-22). Le 22c3 étant l'anticorps utilisé majoritairement (23), nous l'avons utilisé comme test de référence.

Drogue pharmaceutique	Clone IHC	Domaine de fixation de l'anticorps	Plateforme	Critères de positivité de l'IHC
Nivolumab (Bristol-Meyer-Squibbs)	28-8 (lapin) Test complémentaire	Extracellulaire	Link48 Autostainer (Dako)	≥1% de cellules tumorales positives
Pembrolizumab (Merck)	22c3 (souris) Test compagnon	Extracellulaire	Link48 Autostainer (Dako)	≥50% de cellules tumorales positives en 1 ^{ère} ligne en monothérapie ≥1% de cellules tumorales positives en 2 ^{nde} ligne en monothérapie
Atezolizumab (Genetech/Roche)	Sp142 (lapin) Test complémentaire	Cytoplasmique	Benchmark Ultra (Ventana)	Positivité des cellules tumorales et immunitaires
Durvalumab (AstraZeneca)	Sp263 (lapin) Test complémentaire	Extracellulaire	Benchmark Ultra (Ventana)	≥25% de cellules tumorales positives

Tableau 1 : Description des différentes drogues et leurs anticorps correspondants (inspiré de Tsao et al (24))

Plusieurs travaux ont été menés depuis pour étudier l'interopérabilité des différents clones (BluePrint : étude internationale, Ring en Allemagne, Pattern en France) (17,18,25-28), il en résulte que pour 3 clones d'anticorps (22c3, Sp263 et 28-8), les interprétations sont sensiblement identiques quel que soit le protocole utilisé et avec

une bonne concordance inter-observateur (17). Le clone Sp142 était discordant, cela s'expliquant par la plus grande complexité d'interprétation, en effet il faut prendre en compte le marquage des cellules tumorales et des cellules immunitaires rendant la concordance inter-observateur moins bonne (18). Ces travaux ont également montré qu'il était possible d'utiliser des anticorps mis au point dans le laboratoire et appelé Laboratory Developed Test (LDT) avec des résultats variables, certains étant comparables aux clones de référence tandis que d'autres étaient complètement discordants.

Un contrôle qualité externe réalisé entre mars et avril 2017 sous l'égide de la société européenne de pathologie (23) a montré que le 22c3 était le clone le plus utilisé suivi par le Sp263. Le clone QR1 de Quartett, un nouveau clone récemment mis sur le marché, n'était utilisé que par 3 participants sur les 84. Et le clone E1L3N était utilisé par 9 participants. Les clones 22c3, Sp263 et QR1 sont dits CE In Vitro Diagnostic (IVD) c'est à dire qu'ils sont validés par l'Union Européenne pour rendre des résultats d'immunohistochimie à visée diagnostique. L'autre versant est représenté par les clones Research Use Only (RUO), tel qu'E1L3N, qui ne peuvent être utilisés que dans un but de développement et de recherche en laboratoire, pour lesquels il est interdit de rendre des résultats à visée diagnostique. Le clone E1L3N n'a donc jamais été testé dans des essais cliniques mais les quelques études s'y intéressant rapportent de bons résultats quant à son interprétation (18,29,30).

Dans cette démarche, nous avons testé le clone QR1 (Quartett Biochemicals, Berlin, Allemagne, distribué par Diagomics, France) qui, à notre connaissance n'a pas encore été comparé aux autres clones commercialisés. Le but de cette étude étant de le comparer sur Tissue Micro Array (TMA) aux clones 22c3, Sp263 et E1L3N en vue d'une éventuelle utilisation en routine clinique.

MATERIELS ET METHODES :

Tissue Micro Array

Nous avons réalisé un TMA regroupant 110 adénocarcinomes en utilisant des carottes de 0,6 mm de diamètre prélevées dans des territoires représentatifs de la tumeur selon la procédure de conception déjà décrite (30-32).

Les tumeurs prélevées correspondaient tous des adénocarcinomes ne présentant aucune mutation ou translocation pour les différentes cibles thérapeutiques connues

(EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS). Deux carottes ont été faite pour chaque tumeur. Des carottes de placenta ont aussi été faites pour servir de témoin externe.

Immunohistochimie

Quatre clones différents de PD-L1 ont été testés en immunohistochimie : QR1 (Quartett, Allemagne), 22c3 (PharmDx, Agilent/Dako, Etats Unis), Sp263 (PharmDx, Roche/Ventana, Suisse), E1L3N (Cell Signaling Technology, Pays Bas).

Le protocole d'IHC était le suivant sur la plateforme VENTANA Benchmark Ultra pour 3 clones sur des lames blanches de 4µm d'épaisseur :

- QR1 : Dilution au 1/100. Incubation jusqu'à 72°. Révélation de l'épitope par chauffage à 100° dans du tampon Cell Conditioning (CC) 1 pendant 88 minutes. Incubation de l'anticorps pendant 32 minutes. Amplification OptiView (linker + multimère) pendant 16 minutes.

- Sp263 : Dilution au 1/50. Même protocole de marquage qu'E1L3N, kit de détection UltraView sans amplification.

- E1L3N : Dilution au 1/200, incubation pendant 60 minutes. Révélation de l'épitope par chauffage à 100° dans du tampon CC1 pendant 48 minutes. Incubation de l'anticorps pendant 20 minutes. Amplification avec OptiView (linker + multimère) pendant 16 minutes.

Le 22c3 était fait sur plateforme DAKO Autostainer Link 48 avec le protocole fourni par le fabricant.

Score et interprétation du marquage de PD-L1

Chaque carotte du TMA pour chaque anticorps a été lue par un pathologiste expérimenté et les carottes difficilement interprétables ont été relues par un second pathologiste expérimenté pour obtenir une valeur moyenne. Une valeur absolue de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales a été mesurée. Puis les valeurs ont été regroupées en 3 groupes :

- <1%
- 1%-49%
- ≥50%

Ces groupes représentent les valeurs seuils pour lesquels une immunothérapie peut être donnée en fonction de la molécule utilisée comme expliqué plus haut.

Seul le marquage membranaire était pris en compte, le marquage uniquement cytoplasmique tout comme l'intensité du marquage n'étaient pas pris en compte. Les cellules immunitaires n'ont pas été incluses dans l'évaluation ainsi que les carottes pour lesquelles il manquait plus de la moitié du tissu ou s'il y avait moins de 100 cellules tumorales.

Analyses de corrélation entre carottes d'un même patient

Lorsqu'elles étaient exploitables, les valeurs absolues mesurées pour les carottes d'un même patient (duplicats) ont été comparées entre elles pour voir si elles étaient corrélées et s'il n'y avait pas une grande hétérogénéité intra tumorale. Le but étant de valider l'utilisation du TMA pour la suite des analyses.

Analyses de corrélation entre patients et entre clones

La carotte avec la valeur de PD-L1 la plus élevée pour chaque patient a ensuite été conservée dans l'optique de voir si les valeurs absolues obtenues avec QR1 étaient corrélées à celles obtenues avec les autres clones pour un patient donné.

Tests de concordance et Sensibilité/Spécificité

Pour les tests de concordance, nous avons répartis les carottes en fonction de seuils de positivité en distinguant deux situations :

- Seuil de 1%, c'est à dire combien de carottes se classent dans la même catégorie $<1\%$ ou $\geq 1\%$ pour coller à ce qu'il se fait avec le Sp263
- Seuils de 1% et 50%, c'est à dire combien de carottes se classent dans les catégories $<1\%$, $1\%-49\%$ et $\geq 50\%$ pour coller à ce qu'il se fait avec le 22c3

Avec les résultats obtenus nous avons pu définir des valeurs de sensibilité et spécificité pour chaque clone.

Analyses statistiques

Un test multiparamétrique ANOVA a été fait pour évaluer la répartition des valeurs de PD-L1. Les analyses de corrélation ont été faites par calcul du coefficient de corrélation de Spearman. La valeur de corrélation obtenue était définie de la manière suivante :

- Parfaite si $r = 1$
- Très forte si $r > 0,8$.
- Forte si r se situe entre 0,5 et 0,8.
- D'intensité moyenne si r se situe entre 0,2 et 0,5.
- Faible si r se situe entre 0 et 0,2.
- Nulle si $r = 0$

Avec r correspondant au coefficient de corrélation de Spearman

Les concordances ont été déterminées à l'aide de tableaux de contingence (figures supplémentaires 5-7) puis les sensibilités et spécificités ont été calculées avec un test de Fisher.

Le seuil de significativité était établi à 5%.

Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel GraphPad Prism.

RESULTATS

Caractéristiques générales

Les adénocarcinomes de 110 patients ont été inclus dans le TMA en duplicat, correspondant à 220 carottes par anticorps. Seules les carottes exploitables sur l'ensemble des TMAs ont été évaluées soit au total 175 carottes par anticorps.

Il y avait 73% de carottes négatives pour QR1 contre 64% pour 22c3, 71% pour Sp263 et 67% pour E1L3N. Au total, 19% des carottes étaient comprises entre 1% et 49% pour QR1 et entre 18% et 27% pour les autres clones. Enfin 8% des carottes étaient $\geq 50\%$ pour QR1 contre 9% à 11% pour les autres clones (Tableau 2). Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,99$).

	QR1	22c3	Sp263	E1L3N
carottes négatives	127 (73%)	112 (64%)	125 (71%)	117 (67%)
1%-49%	34 (19%)	47 (27%)	30 (18%)	39 (22%)
$\geq 50\%$	14 (8%)	16 (9%)	20 (11%)	19 (11%)
Total	175	175	175	175

Tableau 2 : Répartition des carottes après exclusion des carottes non exploitables

Corrélation entre les duplicats d'un même patient (Figure 1)

Il existait une forte corrélation entre les duplicats pour QR1 avec un coefficient de corrélation de 0,75 (IC95% : 0,64-0,83, $p < 0,0001$). La distribution des valeurs par rapport à la courbe de référence était peu dispersée avec seulement deux patients très peu corrélés (carotte A = 30% et 40% vs carotte B = 80%). La corrélation était également forte pour le 22c3 avec un coefficient de 0,79 (IC95% : 0,70-0,86) et une distribution très peu dispersée. La corrélation était très forte pour le Sp263 ($r=0,80$, IC95% : 0,71-0,86) bien que la distribution paraissait plus dispersée que pour les clones précédents. Enfin la corrélation était forte avec E1L3N ($r=0,73$, IC95% : 0,60-0,82) avec une distribution dispersée également.

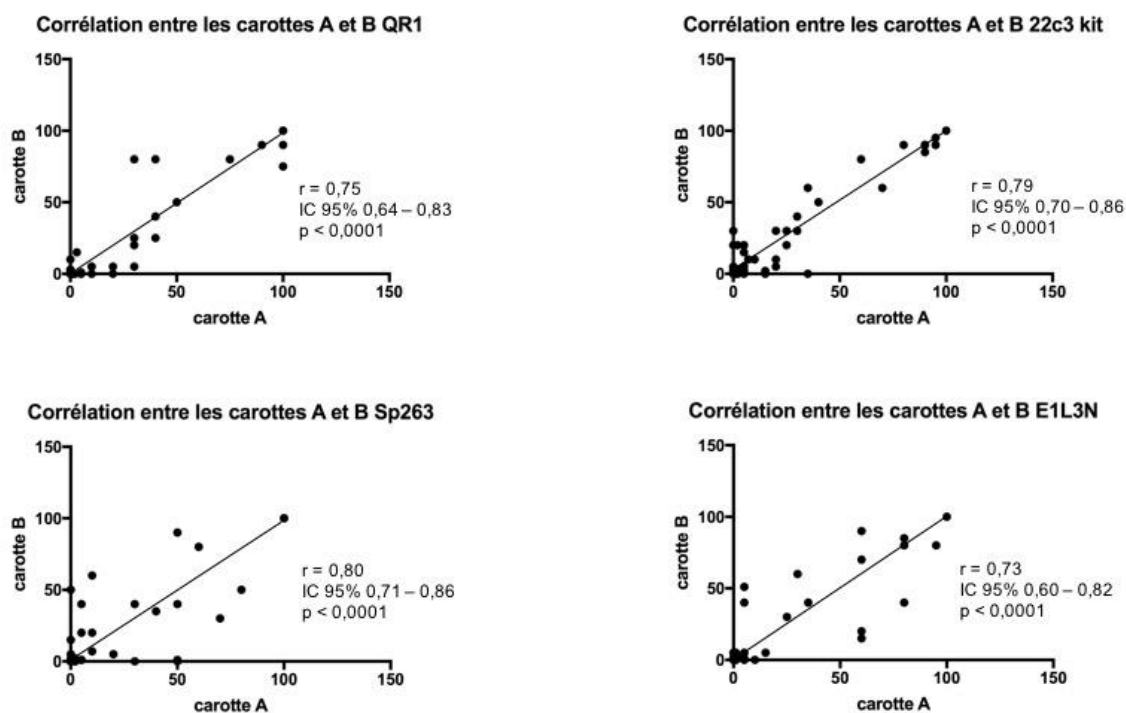


Figure 1 : Corrélation entre les deux carottes d'un même patient pour un clone donné

Les valeurs de PD-L1 étant corrélées entre elles pour chaque clone, nous avons conservé la carotte avec la valeur la plus élevée parmi chaque duplicat pour la suite des analyses. Cela correspondait à 101 carottes provenant de 101 patients. (Tableau

3 et courbes en figure supplémentaire) La répartition était de 66% des cas QR1 négatifs contre 55% pour 22c3, 65% pour Sp263 et 60% pour E1L3N ; 24% des cas QR1 étaient compris entre 1% et 49% contre 34% de 22c3, 21% de Sp23 et 26% d'E1L3N. Enfin 10% des cas QR1 étaient $\geq 50\%$ contre 11% de 22c3, 14% de Sp263 et d'E1L3N. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,99$)

	QR1	22c3	Sp263	E1L3N
carottes négatives	66 (66%)	56 (55%)	66 (65%)	61 (60%)
1%-49%	25 (24%)	34 (34%)	21 (21%)	26 (26%)
$\geq 50\%$	10 (10%)	11 (11%)	14 (14%)	14 (14%)
Total	101	101	101	101

Tableau 3 : Répartition des différents cas pour chaque clone après sélection de la carotte avec la valeur de PD-L1 la plus élevée

Corrélation des valeurs de PD-L1 entre chaque clone (Figure 2)

QR1 était très bien corrélé aux clones 22c3 et Sp263. La corrélation était très forte avec un coefficient de corrélation r de 0,82 (IC95% : 0,73-0,88) lorsque comparé avec le 22c3, elle était forte avec un coefficient de 0,80 (IC95% : 0,71-0,87) lorsque comparé au Sp263 et de 0,71 (IC95% : 0,57-0,80) lorsque comparé à E1L3N. ($p < 0,0001$)

Le 22c3 était très bien corrélé au Sp263 avec un coefficient de 0,87 (corrélation très forte, IC95% : 0,80-0,91), la corrélation était forte avec E1L3N que ce soit pour 22c3 ou Sp263 ($r = 0,7$, IC95% : 0,57-0,80).

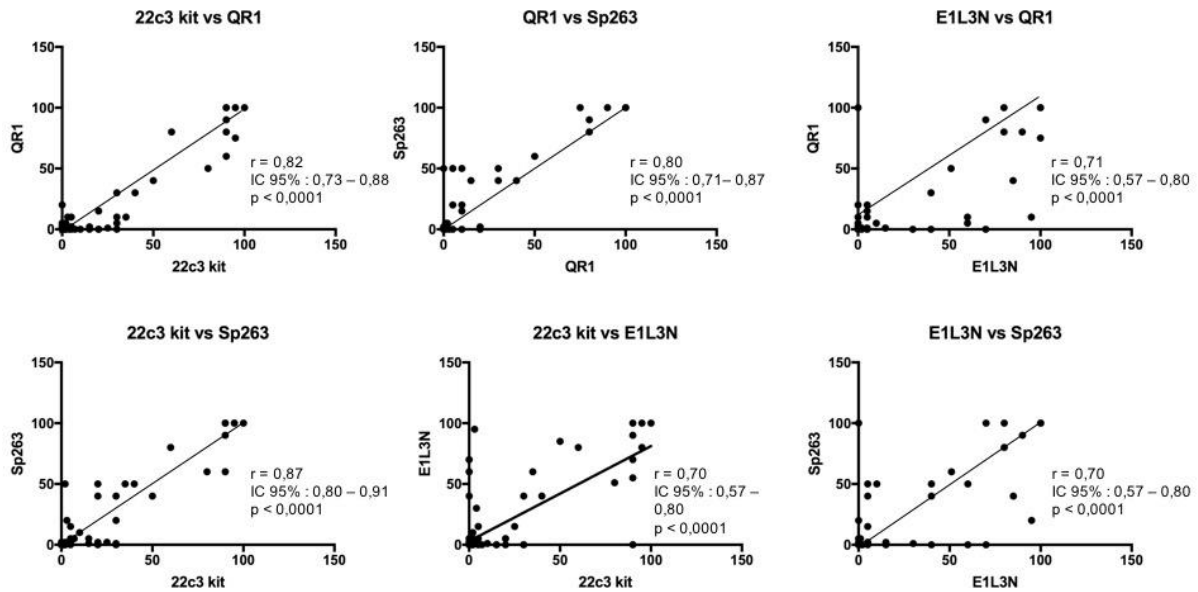


Figure 2 : Corrélation des valeurs de PD-L1 entre chaque clone

Concordance entre les différents clones et Sensibilité/Spécificité du test (Figure 6)

Lorsque l'on classait les carottes en fonction du seuil de positivité de 1%, QR1 avait de très bons résultats. Il existait une concordance de 78% avec 22c3, c'est à dire que 22 cas ne se classaient pas dans la même catégorie. La concordance était de 80% avec Sp263 et de 75% avec E1L3N.

22c3 avait une très bonne concordance avec Sp263 (84% des cas se classaient dans la même catégorie). Les concordances avec E1L3N étaient les moins bonnes (77% avec 22c3 et 78% avec Sp263).

QR1 avait une sensibilité de 75% lorsqu'il était comparé au 22c3, de 85% par rapport au Sp263 et de 77% par rapport à E1L3N. La spécificité était de 83% par rapport au 22c3, de 71% par rapport au Sp263 et de 71% par rapport à E1L3N.

En prenant 22c3 comme référence, les sensibilités variaient de 84% (E1L3N) à 95% (Sp263) et les spécificités variaient de 65% (QR1) à 71% (Sp263).

Avec Sp263 comme référence, les sensibilités variaient de 79% (E1L3N) à 85% (QR1) et les spécificités variaient de 71% (QR1) à 91% (22c3).

Enfin avec E1L3N en référence, les sensibilités allaient de 70% (Sp263) à 84% (QR1) et les spécificités allaient de 63% (QR1) à 77% (22c3). (Tableau 4, figure 3)

	QR1	22c3	Sp263	E1L3N
		79 (78%)	81 (80%)	76 (75%)
QR1		Se : 75/Sp : 83	Se : 85/SP : 71	Se : 77/Sp : 71
	79(78%)		85(84%)	78 (77%)
22c3	Se : 89/Sp : 65		Se : 95/Sp : 71	Se : 84/Sp : 68
	81 (80%)	85 (84%)		79 (78%)
Sp263	Se : 85/Sp : 71	Se : 80/Sp : 91		Se : 79/Sp : 77
	76 (75%)	78 (77%)	79 (78%)	
E1L3N	Se : 84/Sp : 63	Se : 77/Sp : 77	Se : 70/Sp : 66	

Tableau 4 : Répartition des cas concordants avec le seuil de 1%
Sensibilité et spécificité des différents clones ($p < 0,0001$)

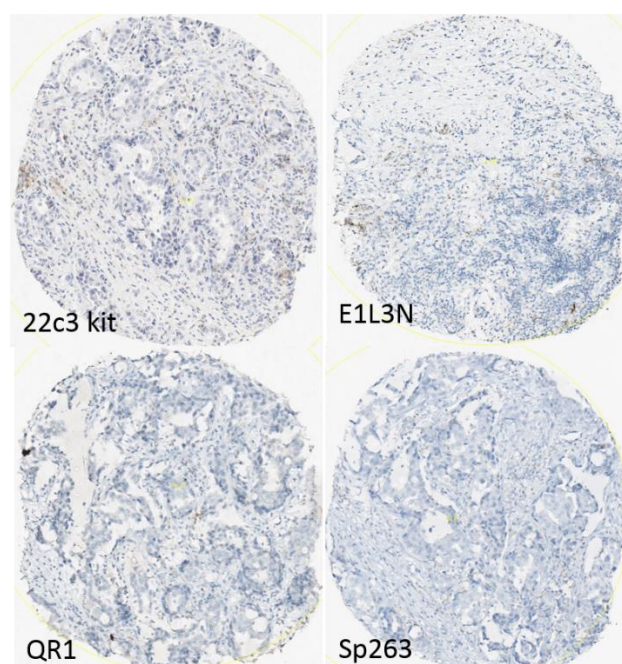


Figure 3 : Exemples de carottes négatives pour PD-L1 (grandissement 10x)

Avec le seuil de positivité de 1%-49%, QR1 montrait de bons résultats. Les résultats comparés à 22c3 étaient concordants dans 79% des cas, dans 78% des cas lorsque comparés au Sp263 et concordants dans 74% des cas quand ils étaient comparés à

E1L3N.

22c3 était concordant avec Sp263 dans 81% des cas et dans 77% des cas avec E1L3N. Sp263 et E1L3N étaient concordants dans 81% des cas.

QR1 avait une sensibilité variant de 79% (22c3) à 88% (Sp264) tandis que la spécificité variait de 54% (Sp263) à 81% (22c3).

En prenant 22c3 comme référence, les sensibilités variaient de 88% (E1L3N) à 94% (Sp263) et les spécificités allaient de 55% (E1L3N) à 57% (QR1 et Sp263).

Avec Sp263 en référence, les sensibilités variaient de 81% (22c3) à 85% (E1L3N) et les spécificités allaient de 63% (QR1) à 83% (22c3).

Avec E1L3N en référence, les sensibilités allaient de 80% (22c3) à 90% (Sp263) et les spécificités variaient de 52% (QR1) à 69% (22c3) (Tableau 5, figure 4)

	QR1	22c3	Sp263	E1L3N
		80 (79%)	79 (78%)	75 (74%)
QR1		Se : 79/Sp : 81	Se : 88/Sp : 54	Se : 81/Sp : 56
	80 (79%)		82(81%)	78 (77%)
22c3	Se : 92/Sp : 57		Se : 94/Sp : 57	Se : 88/Sp : 55
	79 (78%)	82 (81%)		82 (81%)
Sp263	Se : 83/Sp : 63	Se : 81/Sp : 83		Se : 85/Sp : 70
	75 (74%)	78 (77%)	82 (81%)	
E1L3N	Se : 83/Sp : 52	Se : 80/Sp : 69	Se : 90/Sp : 57	

Tableau 5 : répartition des cas concordants pour le seuil de 1%-49%. Sensibilité et spécificité des différents clones ($p < 0,0001$)

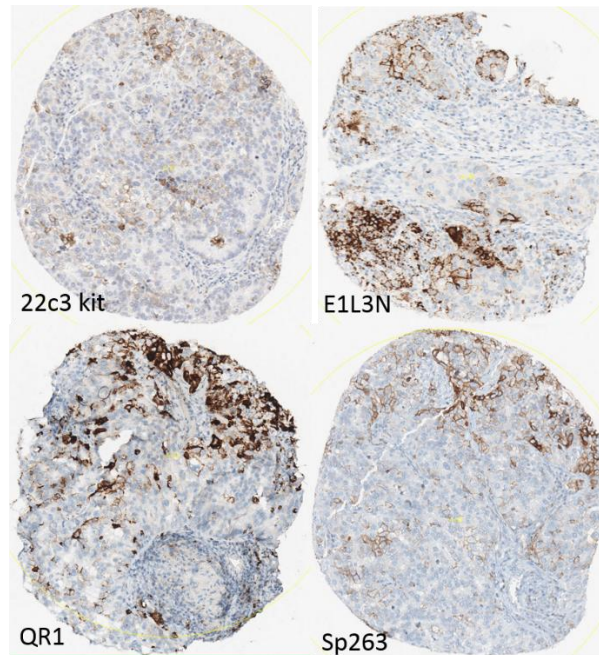


Figure 4 : Exemples de carottes avec expression de PD-L1 entre 1 et 49%
(grandissement 10x)

En prenant le seuil de positivité de 50%, QR1 montrait d'excellents résultats. Les résultats comparés à 22c3 étaient concordants dans 97% des cas, dans 96% des cas lorsqu'on les comparait à Sp263 et concordants dans 94% des cas lorsque comparés à E1L3N.

22c3 était concordant avec Sp263 dans 93% des cas et avec E1L3N dans 96% des cas. Enfin Sp263 était concordant avec E1L3N dans 92% des cas.

Les sensibilités étaient excellentes pour QR1 allant de 95% (E1L3N) à 99% (22c3), les spécificités étaient également excellentes variant de 82% (22c3) à 100% (Sp263).

Avec 22c3 en référence, les sensibilités variaient de 98% (QR1 et E1L3N) à 99% (Sp263) tandis que les spécificités allaient de 82% (Sp263 et E1L3N) à 90% (QR1).

En prenant Sp263 en référence, les sensibilités s'étaient de 95% (E1L3N) à 100% (QR1) tandis que les spécificités allaient de 64% (22c3) à 71% (QR1 et E1L3N).

Enfin, avec E1L3N en référence, les sensibilités allaient de 95% (Sp263) à 99% (QR1) tandis que les spécificités variaient de 65% (QR1) à 82% (22c3). (Tableau 6, figure 5)

	QR1	22c3	Sp263	E1L3N
QR1		98 (97%) Se : 99/Sp : 82	97 (96%) Se : 96/Sp : 100	95 (94%) Se : 95/Sp : 90
22c3	98 (97%) Se : 98/Sp : 90		94 (93%) Se : 99/Sp : 82	97 (96%) Se : 98/Sp : 82
Sp263	97 (96%) Se : 100/Sp : 71	94 (93%) Se : 98/Sp : 64		93 (92%) Se : 95/Sp : 71
E1L3N	95 (94%) Se : 95/Sp : 65	97 (96%) Se : 98/Sp : 82	93 (92%) Se : 95/Sp : 71	

Tableau 6 : Répartition des cas concordants avec le seuil de 50%
Sensibilité et spécificité des différents clones (p < 0,0001)

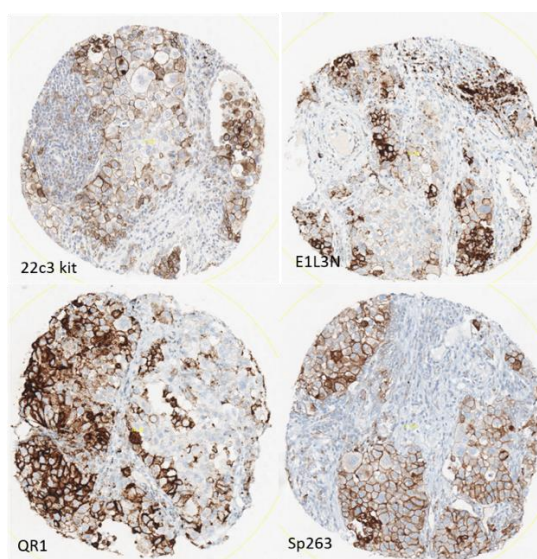


Figure 5 : Exemples de carottes avec expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50% (grandissement 10x)

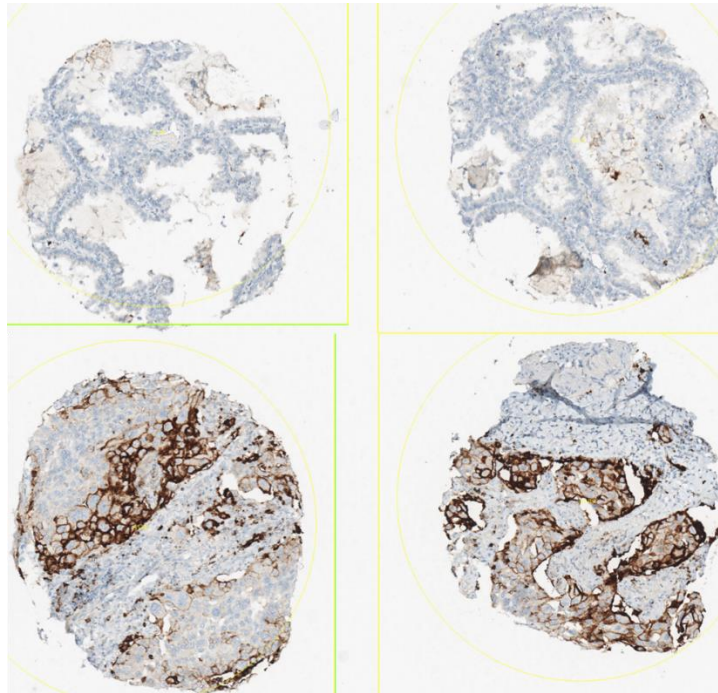


Figure 6 : Exemple de carottes concordantes pour QR1 (grandissement 10x)
En haut : cas négatif, en bas : cas positif > 50%

DISCUSSION

L'objet de cette étude était d'évaluer, sur TMA, la quantification de l'expression de PD-L1 par IHC avec le clone QR1 et de le comparer à d'autres clones notamment le 22c3 d'Agilent®, qui est le seul test compagnon approuvé, dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires.

Notre population était composée de 101 patients avec des adénocarcinomes pulmonaires de type sauvage.

Nous avons travaillé avec différents seuils de positivité (<1%, 1%-49% et \geq 50%), selon les seuils utilisés en clinique pour traiter ou non les patients, et pour être cohérent avec les indications de tests utilisant le clone 22c3.

La répartition des différentes carottes en fonction de l'expression de PD-L1 était semblable entre chaque clone avec 66% des cas QR1 < 1% contre 55% (22c3), 60%

(E1L3N) et 65% (Sp263). Dans le groupe 1%-49%, on observait 24% des cas QR1 contre 21% (Sp263) à 34% (22c3) de cas pour les autres clones. Enfin il y avait 10% de cas QR1 \geq 50% contre 11% (22c3) à 14% (Sp263 et E1L3N) des autres cas. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives ($p= 0,99$).

Cette répartition est discutée dans la littérature avec des résultats très variables. Dans l'étude KEYNOTE-001 Garon et al rapportait une distribution différente de la nôtre avec le 22c3, 28% de patients <1%, 44% de patients entre 1% et 49% et 28% de patients $\geq 50\%$ (33). Un rapport de l'institut universitaire de cardiologie et pneumologie du Québec est plus en accord avec notre répartition. Une étude de validation interne avec le 22c3 retrouvait 64% de cas < 1%, 15% de cas compris entre 1% et 49% et 21% de cas $\geq 50\%$ (34). La majorité des études étant faite sur lame entière, il est normal que nous surestimions le nombre de cas négatifs compte tenu de cette hétérogénéité intra tumorale difficilement explorable sur une petite surface(35). Les études ayant travaillé sur TMA ou matériel biopsique rapportent des résultats plus proches des nôtres(36-38).

Les duplicats des clones sont bien corrélés

Nous avons pu étudier dans un premier temps 175 carottes pour les clones QR1, 22c3, Sp263 et E1L3N dans le but de vérifier que les valeurs obtenues pour les duplicats étaient bien corrélées.

Les carottes pour QR1 étaient bien corrélées entre elles ($r =0,75$). Cette corrélation était légèrement plus forte avec 22c3 ($r = 0,79$).

Les résultats sont bons et reflètent l'hétérogénéité de l'expression de PD-L1 au sein d'une même tumeur (35,37,39,40).

Le marquage de PD-L1 par QR1 est très bien corrélé aux autres clones

QR1 était très fortement corrélé aux autres clones de référence 22c3 et Sp263. Comme décrit dans la littérature, les cas les moins bien corrélés dans notre étude sont situés dans les valeurs basses entre 0% et 5% (figures supplémentaires 2-4) et pas pour les valeurs supérieures à 50%(41).

Nous avons décidé de travailler avec la valeur la plus élevée de PD-L1 obtenue pour chaque patient à l'image de ce qui se fait en pratique clinique. Lorsqu'un patient

bénéficie de plusieurs prélèvements, la décision de traiter reposera sur le prélèvement ayant une expression la plus importante de PD-L1. Ce principe étant lié à la notion d'hétérogénéité tumorale qui explique qu'un premier prélèvement puisse être négatif et le second supérieur à 50% autorisant une immunothérapie potentielle(42).

D'après la littérature et le contrôle qualité externe européen(18,32,41,43), les anticorps 22c3 et Sp263 sont les plus utilisés, et sont les mieux corrélés dans notre étude. QR1 montre des résultats proches de ces derniers, ce qui valide son utilisation éventuelle à leur place.

Les résultats obtenus avec QR1 sont concordants avec les autres clones

QR1 avait une bonne concordance avec les autres clones que ce soit pour le seuil de 1%, entre 1% et 49% ou $\geq 50\%$. Les valeurs étant de 78%, 79% et 97% respectivement lorsqu'il est comparé au 22c3. Ce qui est proche des valeurs obtenues entre le 22c3 et le Sp263.

Cela veut dire qu'il y a peu de cas qui ne se classent pas dans la même catégorie thérapeutique correspondant à des faux négatifs ou faux positifs (par exemple : QR1 = 10% et 22c3 = 0%).

Concernant la sensibilité et spécificité de QR1, lorsqu'on le comparait au 22c3, il présentait une sensibilité de 75%, 79 % et 99% et une spécificité 83%, 81% et 82% pour les différents seuils respectivement. Les résultats des autres clones étaient presque identiques.

Des études se sont intéressées à déterminer la concordance entre différents clones (30,37,44,45) en incluant systématiquement au moins un des 4 biomarqueurs de référence en plus de différents nouveaux anticorps. Les résultats sont très variables et selon les seuils de positivité utilisés, les concordances varient de faibles à excellentes. Cela montre que les travaux sur les anticorps anti PD-L1 manquent encore de standardisation(46) et qu'il est donc difficile de comparer une étude avec une autre en l'absence de valeur de référence. Dans notre étude, les discordances étaient d'environ 20% pour les seuils $<1\%$ et entre 1% et 49%, ce qui est acceptable dans ce contexte.

Peu d'études se sont intéressées à comparer l'expression de PD-L1 entre les biopsies et la pièce opératoire correspondante pour étayer la notion d'hétérogénéité intra tumorale et la pertinence des TMA. Kitazono et al ont rapporté une concordance de

94% en utilisant uniquement le seuil de 1% sur 79 patients mais l'anticorps utilisé était un clone destiné à la recherche (ProSci, Inc, USA)(40). Ilie et al rapportent eux avec le Sp142 (Roche/Ventana) une plus forte discordance sur 160 patients en utilisant différents seuils de positivité. Il y avait 46% de faux négatifs mais aucuns faux positifs(39). Plus récemment, Li et al ont rapportés des résultats proches des nôtres avec le 22c3 en comparant des carottes sur TMA avec le prélèvement chirurgical correspondant chez 190 patients et en utilisant les 3 seuils de positivité identiques aux nôtres. Sur l'ensemble des prélèvements, il y avait 18,9% de discordance, les plus fortes discordances s'observaient en utilisant le seuil de positivité 1%-49% tandis qu'au seuil $\geq 50\%$, le taux de discordance était le plus faible (7,5%). Les auteurs concluaient qu'un résultat $< 50\%$ permettait d'exclure, avec une forte certitude, une immunothérapie par pembrolizumab en première ligne(47).

L'étude de l'expression de PD-L1 sur TMA a été critiquée du fait de la petite surface étudiable ne permettant pas de rendre compte de l'hétérogénéité importante d'expression de PD-L1 au sein d'une même tumeur (16,19,32,40,41,48,49). De plus il est reconnu que l'expression de PD-L1 est plus importante en bordure de tumeur qui est rarement représentée sur une carotte de TMA(50), ce qui est notre cas avec des carottes faites en pleine tumeur. Une autre critique est liée au micro environnement peu représenté et qui joue un rôle important dans la réponse anti tumorale. Les cellules du micro environnement peuvent exprimer PD-L1(51,52) et représentent un marqueur prédictif avéré de réponse au Nivolumab. Le but de notre étude n'étant pas d'évaluer QR1 en tant que biomarqueur prédictif mais d'uniquement comparer le marquage entre clones, l'utilisation d'un TMA ne constitue pas une limite. D'autant plus que lorsque l'on compare les duplicats entre eux pour chaque clone, les résultats reflètent l'hétérogénéité intra tumorale. Une étude récente(35) rapporte que la multiplication des carottes pour un même patient sur TMA permet de limiter le risque de faux négatifs si un patient exprime réellement PD-L1. Cela explique notamment la proportion plus importante de cas négatifs dans notre étude que dans les études ayant travaillé sur de plus grande surface tissulaire. Il est intéressant de noter que l'étude allemande multicentrique Ring a évalué différents anticorps anti PD-L1 sur TMA mais sans utiliser de duplicats(41).

On notait 4 patients problématiques pour lesquels il existait une différence

d'expression de plus de 50% entre E1L3N et les autres clones (figure 7).

Une des raisons pouvant expliquer cette situation est qu'E1L3N étant RUO, il peut y avoir une instabilité de l'anticorps dépendant du lot utilisé, rendant ce clone peu fiable pour un diagnostic en routine.

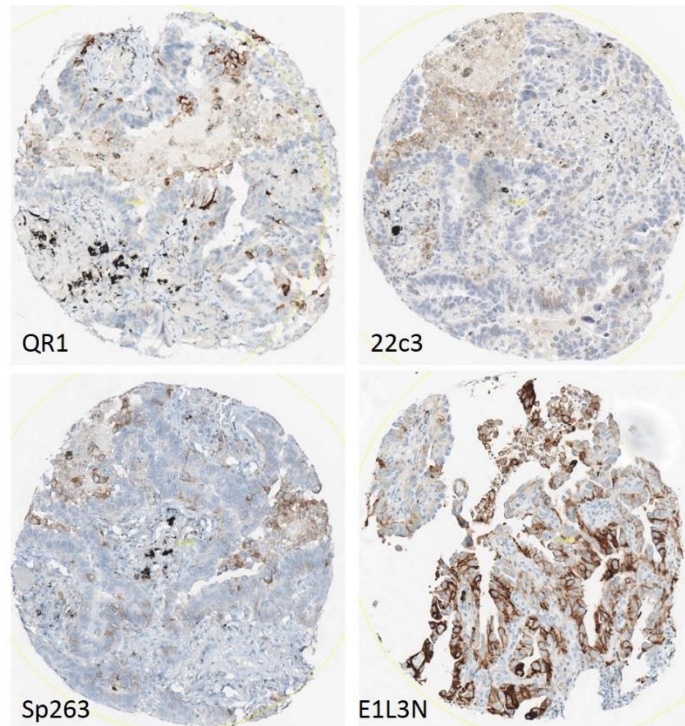


Figure 7 : Exemple de carottes discordantes entre E1L3N et les autres clones

CONCLUSION

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude comparant l'utilisation de l'anticorps QR1 aux autres clones pour évaluer l'expression de PD-L1 dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires.

Le marquage avec le clone QR1 montre des résultats comparables à ceux obtenus avec les clones commerciaux les plus utilisés que sont le 22c3 et le Sp263. De plus, c'est un anticorps CE-IVD permettant de rendre des résultats fiables contrairement aux anticorps RUO(19).

Cette étude confirme, par ailleurs, les données de la littérature concernant l'utilisation de TMA pour la validation d'anticorps(30,35,53-55).

Une étude française multicentrique, dans la continuité de l'étude d'Adam et al.(28) est en cours portant sur la comparaison entre différents clones de PD-L1 dont QR1. Nos résultats seront à confronter avec ceux de cette étude une fois publiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan 1;67(1):7–30.
2. Midha A, Dearden S, McCormack. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *American Journal of Cancer Research.* e-Century Publishing Corporation; 2015;5(9):2892–911.
3. Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Jul;7(7):401–14.
4. Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, Viganò MG, Brioschi E, Corti F, et al. Historical Evolution of Second-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media S.A; 2017;4:4.
5. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* London: BioMed Central; 2016;14:73.
6. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Jan 1;11(1):24–37.
7. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved; 2016 Apr 15;16(5):275–87.
8. Wang W, Lau R, Yu D, Zhu W, Korman A, Weber J. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25(Hi) regulatory T cells. *Int Immunol.* 2009;21.
9. Duruisseaux M, Lize-Dufranc C, Badoual C, Bibeau F. Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le traitement des cancers. *Immunothérapie et cancer.* 5239(1):1.
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E.

- Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel von J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255–65.
 12. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier; 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
 13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375.
 14. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology*. 2016 Nov;17(11):1497–508.
 15. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Concepts and Future Directions. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov 1;9(11):1609–17.
 16. Ilie M, Hofman V, Dietel M, Soria J-C, Hofman P. Assessment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients. *Virchows Arch*. 2016 Feb 25;468(5):511–25.
 17. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. Elsevier; 2017 Feb;12(2):208–22.
 18. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A Prospective,

- Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Mar 9.
19. Hofman P. PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung carcinoma: which strategy should be adopted? *Expert Review of Molecular Diagnostics.* Taylor & Francis; 2017 Nov 16;17(12):1097–108.
 20. Planchard D, Yokoi T, McCleod MJ, Fischer JR, Kim YC, Ballas M. A phase III study of durvalumab (MEDI4736) with or without tremelimumab for previously treated patients with advanced NSCLC: rationale and protocol design of the ARCTIC study. *Clin Lung Cancer.* 2016;17.
 21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373.
 22. Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier; 2016 May;101:75–85.
 23. Hart N. First EQA Results for PD-L1. 2017 Jun 14;:1–15.
 24. Tsao M-S. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer [Internet]. Tsao M-S, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, editors. IASCLC. 2017 [cited 2017 May 27]. pp. 1–132. Available from: https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/pd-l1_atlas_book_lo-res.pdf
 25. Hofman P, Ilie M, Lassalle S, Long E, Bence C, Butori C, et al. Immunohistochimie PD-1/PD-L1 en oncologie thoracique : où en sommes-nous ? *Immunothérapie et cancer.* 5239(1):1.
 26. Adam J, Rouquette I, Damotte D, Badoual C, Danel C, Damiola F, et al. PL04a.04: Multicentric French Harmonization Study for PD-L1 IHC Testing in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* Elsevier; 2017 Jan;12(1):S11–2.

27. Lantuejoul S, Adam J, Girard N, Duruisseaux M, Mansuet-Lupo A, Cazes A, et al. Tests immunohistochimiques PD-L1 dans les cancers du poumon non à petites cellules : recommandations par le groupe PATTERN de pathologistes thoraciques. *Immunothérapie et cancer*. 2018;38(2):110–25.
28. Adam J, Le Stang N, Rouquette I, Cazes A, Badoual C, Pinot-Roussel H, et al. Multicenter harmonization study for PD-L1 IHC testing in non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2018 Jan 16;29(4):953–8.
29. Mahoney KM, Sun H, Liao X, Hua P, Callea M, Greenfield EA, et al. Antibodies to the cytoplasmic domain of PD-L1 most clearly delineate cell membranes in immunohistochemical staining. *Cancer Immunology Research*. 2015 Dec 1;3(12):1308–15.
30. Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non–Small Cell Lung Carcinoma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018 Feb 1;26(2):83.
31. Paulsen E-E, Kilvaer TK, Khanehkenari MR, Al-Saad S, Hald SM, Andersen S, et al. Assessing PDL-1 and PD-1 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Novel Immunoscore Approach. *Clinical Lung Cancer*. Elsevier; 2017 Mar;18(2):220–8.
32. Ilie M, Khambata-Ford S, Copie-Bergman C, Huang L, Juco J, Hofman V, et al. Use of the 22C3 anti–PD-L1 antibody to determine PD-L1 expression in multiple automated immunohistochemistry platforms. Troncone G, editor. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2017 Aug 10;12(8):e0183023.
33. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2015 May 21;372(21):2018–28.
34. Santerre D. Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules. 2017 Jun 27;:1–53.
35. Gagné A, Enlow W, Pigeon M-A, Orain M, Turcotte S, Bossé Y, et al. Comprehensive Assessment of PD-L1 Staining Heterogeneity in Pulmonary

- Adenocarcinomas Using Tissue Microarrays: Impact of the Architecture Pattern and the Number of Cores. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5).
36. Bellesoeur A. Biomarqueurs des immunothérapies anti-PD-1/PD-L1: facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques associés au statut PD-L1. 2016. pp. 1–75.
 37. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2016;1.
 38. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest. United States & Canadian Academy of Pathology*; 2013 Nov 11;94(1):107–16.
 39. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlel L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Annals of Oncology*. 2015 Dec 18;27(1):147–53.
 40. Kitazono S, Fujiwara Y, Tsuta K, Utsumi H, Kanda S, Horinouchi H, et al. Reliability of Small Biopsy Samples Compared With Resected Specimens for the Determination of Programmed Death-Ligand 1 Expression in Non Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. Elsevier; 2015 Sep 1;16(5):385–90.
 41. Scheel AH, Baenfer G, Baretton G, Dietel M, Diezko R, Henkel T, et al. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2018 Feb 1;72(3):449–59.
 42. Casadevall D, Clavé S, Taus Á, Hardy-Werbin M, Rocha P, Lorenzo M, et al. Heterogeneity of Tumor and Immune Cell PD-L1 Expression and Lymphocyte Counts in Surgical NSCLC Samples. *Clinical Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):682–5.

43. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol. United States & Canadian Academy of Pathology*; 2016 Jul 8;29(10):1165–72.
44. Gaule P, Smithy JW, Toki M, Rehman J, Patell-Socha F, Cougot D, et al. A Quantitative Comparison of Antibodies to PD-L1. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 18;:10.1001/jamaoncol.2016.3015.
45. Hendry S, Byrne DJ, Wright GM, Young RJ, Sturrock S, Cooper WA, et al. Comparison of Four PD-L1 Immunohistochemical Assays in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018;13(3):367–76.
46. Udall M, Rizzo M, Kenny J, Doherty J, Dahm S, Robbins P, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagnostic Pathology.* 2018;13(1):12.
47. Li C, Huang C, Mok TS, Zhuang W, Xu H, Miao Q, et al. Comparison of 22C3 PD-L1 Expression between Surgically Resected Specimens and Paired Tissue Microarrays in Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* Elsevier; 2017 Oct;12(10):1536–43.
48. Dix Junqueira Pinto G, de Souza Viana L, Scapulatempo Neto C, Vicente Serrano S. Evaluation of PD-L1 Expression in Tumor Tissue of Patients with Lung Carcinoma and Correlation with Clinical and Demographic Data. *J Immunol Res. Hindawi*; 2016;2016(11):9839685–12.
49. Botti G, Scognamiglio G, Cantile M. PD-L1 Immunohistochemical Detection in Tumor Cells and Tumor Microenvironment: Main Considerations on the Use of Tissue Micro Arrays. Yang L, editor. *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2016 Jul 1;17(7):1046.
50. Scognamiglio G, De Chiara A, Di Bonito M, Tatangelo F, Losito SN, Anniciello A, et al. Variability in Immunohistochemical Detection of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in Cancer Tissue Types. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(5).

51. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20.
52. Taube JM, Galon J, Sholl LM, Rodig SJ, Cottrell TR, Giraldo NA, et al. Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Mod Pathol.* Nature Publishing Group; 2018 Feb;31(2):214–34.
53. Howat WJ, Lewis A, Jones P, Kampf C, Pontén F, van der Loos CM, et al. Antibody validation of immunohistochemistry for biomarker discovery: Recommendations of a consortium of academic and pharmaceutical based histopathology researchers. *Advancing the boundaries of molecular cellular pathology.* 2014;70(1):34–8.
54. Bordeaux J, Welsh AW, Agarwal S, Killiam E, Baquero MT, Hanna JA, et al. Antibody validation. *BioTechniques.* 2010 Mar 1;48(3):197–209.
55. Reiss PD, Min D, Leung MY. Working towards a consensus for antibody validation. *F1000Research.* London, UK: F1000Research; 2014;3:266.

Données et figures supplémentaires :

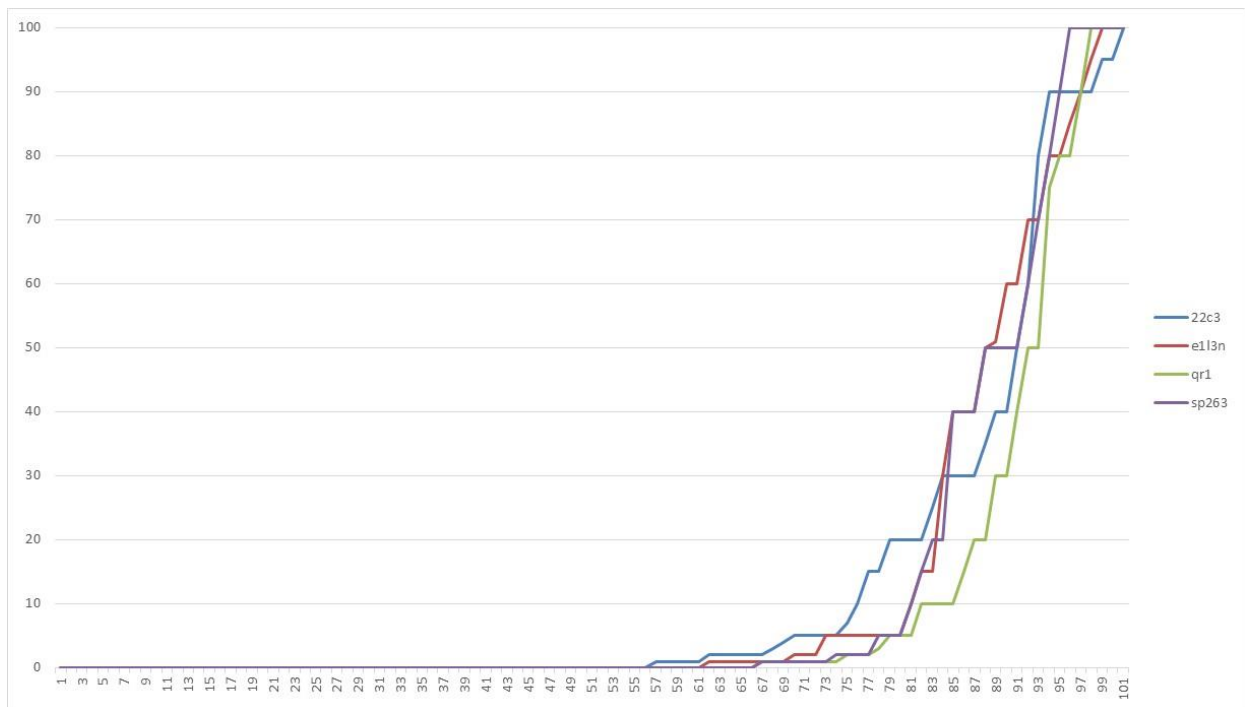


Figure supplémentaire 1 : Répartition des 101 cas en fonction du pourcentage d'expression de PD-L1

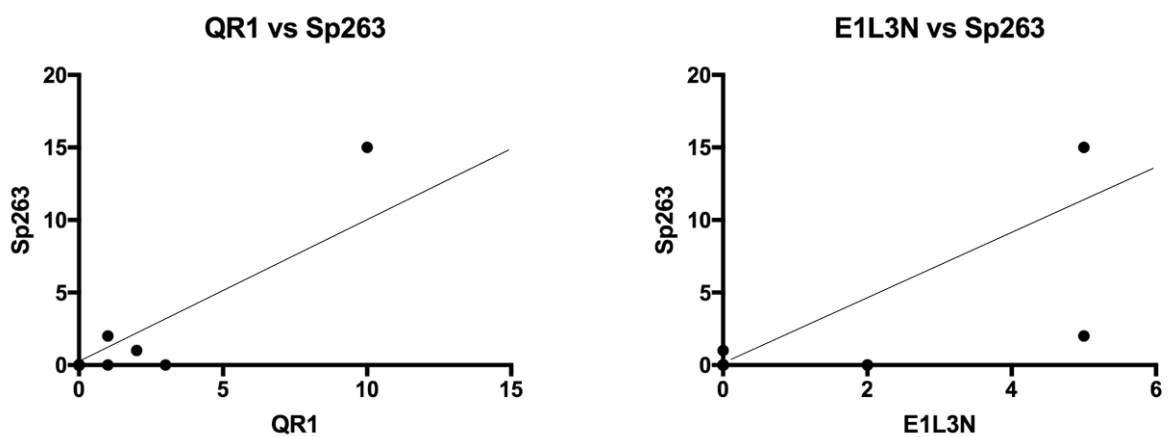


Figure supplémentaire 2 : Corrélation des valeurs de PD-L1 après sélection de la meilleure carotte par patient pour les valeurs basses.

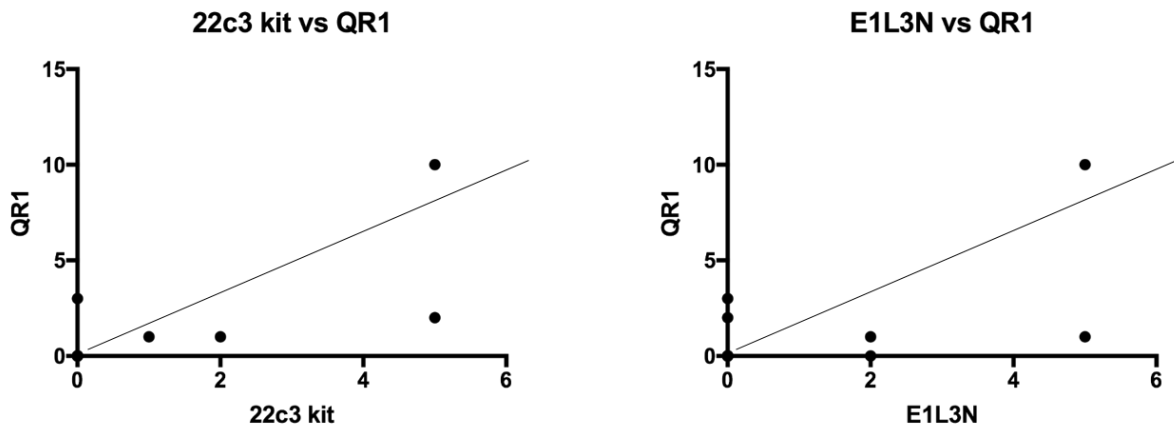


Figure supplémentaire 3 : Corrélation des valeurs de PD-L1 après sélection de la meilleure carotte par patient pour les valeurs basses

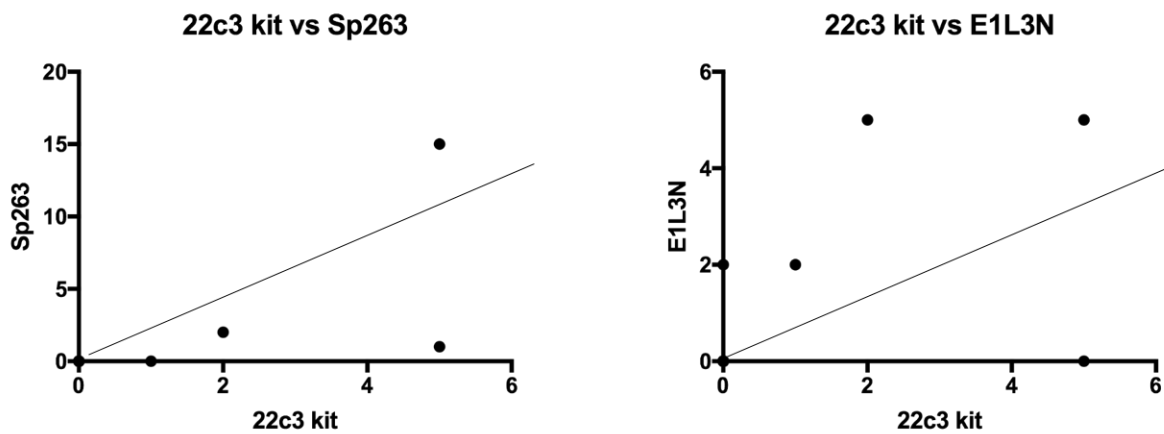


Figure supplémentaire 4 : Corrélation des valeurs de PD-L1 après sélection de la meilleure carotte par patient pour les valeurs basses

		22c3 kit					22c3 kit					22c3 kit		
		-	+				-	+				-	+	
E1L3N	-	48	14		QR1	-	49	16		Sp263	-	53	13	
	+	9	30			+	6	30			+	3	32	

		E1L3N					E1L3N					QR1		
		-	+				-	+				-	+	
QR1	-	51	15		Sp263	-	52	14		Sp263	-	56	10	
	+	10	25			+	8	27			+	10	25	

Figure supplémentaire 5 : tableaux de contingence pour le seuil de 1%

		22c3 kit					22c3 kit					22c3 kit		
		-	+				-	+				-	+	
E1L3N	-	60	15		QR1	-	59	16		sp263	-	62	15	
	+	8	18			+	5	21			+	4	20	

		QR1					E1L3N					QR1		
		-	+				-	+				-	+	
E1L3N	-	60	12		Sp263	-	66	12		Sp263	-	64	13	
	+	14	15			+	7	16			+	9	15	

Figure supplémentaire 6 : tableau de contingence pour le seuil 1%-49%

		22c3 kit					22c3 kit					22c3 kit		
		-	+				-	+				-	+	
E1L3N	-	88	2		QR1	-	89	1		sp263	-	85	2	
	+	2	9			+	2	9			+	5	9	

		QR1					E1L3N					QR1		
		-	+				-	+				-	+	
E1L3N	-	86	5		Sp263	-	83	4		Sp263	-	87	0	
	+	1	9			+	4	10			+	4	10	

Figure supplémentaire 7 : tableaux de contingence pour le seuil de 50%

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.