



**HAL**  
open science

# Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer bronchique à partir de données cliniques et biologiques simples : apport de l'intelligence artificielle

Mathieu Grangeon

## ► To cite this version:

Mathieu Grangeon. Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer bronchique à partir de données cliniques et biologiques simples : apport de l'intelligence artificielle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02399973

**HAL Id: dumas-02399973**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02399973>**

Submitted on 9 Dec 2019

**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.

**Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer bronchique  
à partir de données cliniques et biologiques simples :  
Apport de l'intelligence artificielle**

**T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 25 Octobre 2019**

**Par Monsieur Mathieu GRANGEON**

**Né le 6 avril 1990 à Avignon (84)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur BARBOLOSI Dominique</b>	<b>Assesseur</b>



**Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer bronchique  
à partir de données cliniques et biologiques simples :  
Apport de l'intelligence artificielle**

**T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 25 Octobre 2019**

**Par Monsieur Mathieu GRANGEON**

**Né le 6 avril 1990 à Avignon (84)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur BARBOLOSI Dominique</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- 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<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> 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 Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

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

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
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  
RIDINGS Bernard  
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  
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  
VIALETTES 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)

## PROFESSEURS EMERITE

### 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	RUF0 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	VIALETTE 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

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
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

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**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)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-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 Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
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)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

**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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
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)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO 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)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

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 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) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO 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)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (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)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

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)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

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

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

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

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-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 ; BRÛOLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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 Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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



**IMMUNOLOGIE 4703**

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (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 D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

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)

**IMMUNOLOGIE ; 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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-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)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; 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)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

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

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**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)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (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*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****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)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI 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 (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**UROLOGIE 5204**

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

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du Jury :

Au Professeur Laurent GREILLIER, merci de m'avoir drivé comme tu l'as fait, j'espère ne pas avoir (trop) abusé sur la fin, c'est un plaisir de collaborer avec toi, aussi bien sur le plan clinique, que sur le plan des discussions scientifiques. Merci de m'avoir permis d'aller au bout (du début) de ce travail.

Au Professeur Fabrice BARLESI, je suis très fier d'avoir pu travailler dans votre service. C'est incroyable de voir à quel point chez vous peuvent se côtoyer franchise, détermination, rigueur, justice, justesse, simplicité et disponibilité. Vous serez toujours un modèle pour moi, merci chef.

Au Docteur Pascale TOMASINI, tu nous a d'abord appris la rigueur du 6<sup>ème</sup>, j'admire ta capacité à gérer en un éclair les problèmes, les PowerPoint et autre présentations, pour garder le temps nécessaire et indispensable à former tes patients et soigner tes internes. Merci pour tout (et s'il te plait, prends soin de Solène !)

Au Professeur Dominique BARBOLOSI, on ne se connaît pas vraiment, mais un tel engouement pour un monde passionnant force à vouloir le découvrir. Merci d'avoir répondu présent immédiatement avec autant de simplicité. Merci aussi d'avoir mis Sébastien dans le coup, je n'aurais pas pu demander mieux !

A Sébastien (je te rajoute ici), merci d'avoir été aussi disponible et réactif, aussi intéressé et intéressant alors qu'on se connaissait à peine. Tu t'y reprendras peut être à deux fois avant de te jeter innocemment dans le bureau de consultation d'un radiothérapeute débordé, si c'est pour te retrouver avec deux fois plus de boulot et un pneumologue désespéré aux basques.

### A la famille :

Mam et Pap, merci de ne pas avoir (trop) râlé quand j'ai abandonné la prépa, facile à dire maintenant mais c'était le bon choix ! Plus d'internat, plus de choix différents tous les 6 mois, vous pourrez enfin y voir plus clair ! Je vous en ai fait suer, mais merci d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant.

Laure, à te voir sur les terrains j'ai vite compris que galérer c'est bien, mais sans pression, c'est mieux ! Ça m'aura plus servi dans la vraie vie que sur les courts. Ju, merci d'avoir pris le côté sanguin de la famille, je m'en passe à merveille.

Laeti, Jean-Christophe (et tous les minots) merci d'égayer les repas de famille, je serais j'espère plus présent à partir de maintenant !

Big Seb et Dr Cook, si je suis ici à Marseille, c'est grâce à vous. J'ai peut-être enfin finis mes études, je vais pouvoir revenir vous hanter comme au premier jour.

A ma faculté à ne travailler qu'au tout dernier moment (familiale ? pas sûr), fuck-off.

### Aux personnes formidables des services que j'ai pu traverser :

Aux Toulonnais, Julien, Yohan, Dominique, Adriana, Daniel, Clarisse, à toute l'équipe paramédicale et même à Jeff, merci de m'avoir fait débiter dans de telles conditions, on ne pouvait pas rêver mieux ! Hâte de vous rendre bientôt la pareille !

Aux Gapençais, Pascal, Jean Louis, Marc et Éric merci de m'avoir appris l'intransigeance et la manière de s'occuper des rudes montagnards ! J'espère que vous tenez le coup malgré l'absence de neige depuis mon départ ! Victor, sobre et efficace, exactement ce qu'il fallait pour un hiver si rude. Je t'associe pour un coucou à la direction du Chicas, à sa super équipe de vigiles et au commissariat local, merci de faire régner la loi et le respect quoiqu'il en coûte face aux nantis de la société. Un coucou plus sincère aussi à Manon, Séverine, Alexa, Aurélia, Patricia, Colette, Nath et Éric : pas facile tous les jours mais au final ça valait le coup !

Laure, Gladys, Margaux, merci de nous avoir abandonné dans notre cocon de l'hôpital Nord, c'est ce qu'on voulait. Mais je descendrai un jour pour le tournoi de Ping pong, vous pourrez ravalier votre fierté. Laetitia, Xavier, Audrey, Isa et Bertrand, vous vivez dans un monde étrange, mais pour des soirées de service comme celle-là, je signe tous les jours ! Christian, Alain, Anaïs et Jérôme merci d'avoir rendu le niveau de la radiothérapie suffisamment bas pour que je puisse m'y intégrer, ça à l'air de vous avoir demandé beaucoup d'efforts.

A la team IPC, Alex et Ludo vous êtes de bon gars, mais méfiez-vous, je ne serais pas là tous les semestres pour vous éviter de tomber dans l'alcoolisme, et ça, ça m'inquiète. Tachez de bien vous tenir et de me faire honneur ce soir, vos futurs chefs sont dans la salle. Julie vraiment, c'est écolo mais arrête le vélo, les chaînes radios d'info (je sais de quoi je parle) ont déjà annoncé la rupture de stock de mercurochrome à l'Institut. Anne merci de me chasser de stage pour que je puisse imprimer cette foutue thèse. Delphine, merci pour ta présence au quotidien, ta passion et ta soif de découvrir en permanence, promis, je n'essaierai plus de te faire tomber de ton scooter. Séverine, j'espère que tu répondras encore à mes mails même en congé mat, à tous les infirmier/es, si je n'ai jamais bu un coup avec vous, ce n'est pas par manque de volonté mais bien pour rendre en (presque) temps et en heures ce travail.

A l'hôpital Nord et toutes ces personnes que je n'ai pas assez côtoyé, Laure, Anaïs, Ingrid, Cathy, Denis, toutes les infirmières/AS/ASH et tous les médecins des services de pneumo (voire quelques urgentistes) il faut du courage et de la passion pour faire tourner les affaires comme vous le faites (et pour m'avoir supporté un peu aussi).

### A tous les autres :

A ma promo, probablement la meilleure que j'aurais pu espérer. Ju, continu de rêver avec le PSG, peut-être que ça paiera, peut-être pas, en attendant ta mauvaise foi nous régale (collégalement, de la part de tous les Marseillais). Youss certains te compare à un 4\*4, j'aurais plutôt dit la papamobile de la pneumo, toujours là pour un conseil, un café, une pose de VNI, une grosse cuite, une discussion sérieuse, un soutien psychologique ou une bonne prescription modifiée dans ton dos, à l'écoute de tes collègues comme de tes patients ton destin est écrit, tu seras le Pr TRIGUI que tu le veuille ou non. Kim, j'espère que tu reviendras de tes îles du Pacifique, on a besoin de toi ici ! Enfin Solène, je ne dirais pas grand-chose, mais

tu me comprends sans que j'ai besoin de parler, et rien que ça c'est pas banal, alors le reste, c'est juste du jamais vu...plus que merci de m'avoir autant supporté. Aux autres, c'était sympa quand même :

Éloi, c'était chaud d'écrire cette thèse, je te souhaite bien du courage quand il s'agira d'écrire la tienne, pas sûr que ta fille te laisse autant de temps libre que nous ! JB attention au café, ça fait la tachycardie. Benoit, malgré ton manque de Street credibility, je n'oublie pas ton offre ! Diste, je ne sais pas dans quoi j'ai signé... Alice, je m'en voudrais longtemps d'avoir trainé avec toi dans les pires facs de France, tout ça pour rater ton imitation de la torche humaine au seul cours où j'ai pas fait le déplacement, c'est un coup très bas de ta part. Valerian, bonne chance pour la suite, mais surtout reviens nous vite !

Aux Marseillais, Benji ne sois pas surpris de ne pas être mentionné avec les basketteurs, j'ai dû faire un choix. Tu as conduit notre groupe de colle à la réussite, c'était pas gagné, il fallait au moins quelqu'un hors du commun. Je ne te l'ai jamais dit, mais tu es plus qu'un propriétaire pour moi, tu peux t'en frotter les mains. Mél, je comprends rien à ton parcours, mais je compte te lever de ta serviette de plage quand il faudra faire péter des lobes moyens. Pauline, c'est pas pour cette fois mais j'espère bien qu'un rapatriement sanitaire te ramènera à la maison. Cyrille, la roue de Deming va tourner, tu n'y crois plus mais tu auras une chance de t'échapper de Lille. Sven, là c'est moi qui n'y crois plus, si tu es heureux reste avec ta goudale. Jérémy et Nadège, le Sud est à vous, vous êtes superbes il suffit d'avoir été à votre mariage pour le savoir. Anne, la légende dit que tu as trouvé un pneumo, rien que pour ça tu mérites ta place. Camille ta chanson est gravée ici à jamais, tu ne la perdras plus « Touch my soul » Lack of Afro. Lucie, je t'attends au plus vite sur les skis ! Laurent, peut-être qu'à l'heure où j'écris ces lignes tu seras sortie de ton exil !

Aux basketteurs du dimanche rencontrés dans une équipe universitaire, on ne pouvait évidemment pas s'attendre à grand-chose mais vous avez su vous adapter au diktat, c'est tout à votre honneur. Thibaut méfie-toi de la vrille de trop, Thomas continu de courir tu trouveras bien quelque chose. Max ça ne sert à rien de pousser 48 tonnes au développer coucher si c'est pour garder des mollets aussi solides qu'un tenders KFC. Stan stay focus, on veut un basketteur intelligent, pas un professeur machiavélique. Lak tout comme je n'ai pas pu assister à ton mariage, j'ai également raté l'enterrement de tes chevilles, my bad j'aurais du mal à m'en remettre. Jérôme garde toujours ton téléphone, je te réserve ma plus belle hémoptysie. Jean, ta jalousie me pousse à te mentionner vers la fin. Tu n'auras jamais la moitié de la fluidité que j'apporte sur un terrain, sans rancune, je viendrai quand même profiter de ta roulette aux horaires qui t'arrangent le moins. Quentin, de la pelouse du Vélodrome au tarmac de Jean Bouin, l'ascension est impressionnante mais méritée. Même si tu venais d'un vrai club, tu as su t'adapter à notre style rigoureux. J'en place une ici pour l'équipe de France de basket : c'était les Argentins qu'il fallait dynamiter, pas ma motivation à rédiger une thèse.

A l'internat Clémenceau, le sang, la première fois c'était la bonne, Marie, Victoria et Pauline la team Ferrari, Anis le sheitan, Philippe (oui tu mérites ta place ici) fais ta biblio bordel, plus que 2 ans, Guillaume réponse automatique « de garde », tu as quand même su garder ton identité de jeux et ça fait de toi quelqu'un d'authentique, je n'essaierai plus jamais de t'empêcher d'écumer les marchés de fruits et légumes au lever du soleil.

Aux meilleurs, les drômois :

Les gars j'ai pas la force de sortir quelque chose pour chacun de vous, vous êtes bien plus que ça, c'est trop difficile, ce ne sont que des remerciements et pas un roman. J'ai passé ma vie à vous tailler donc aujourd'hui je serais soft : merci d'être à la fois les pires et les meilleurs, ce n'est pas donné à tout le monde et pourtant vous l'êtes tous autant que vous êtes. Vous me faites rêver jour après jour, années après années et je n'ose même pas imaginer ce que serait un monde sans vous. Tant mieux, vous êtes là, et je sais que ça va durer indéfiniment. Je vous aime.

A ceux que j'ai oublié de mentionner, ne le prenez pas contre vous, il est beaucoup trop tard pour que je sorte encore quelque chose d'intelligible, je me rattraperais.

Enfin, à toi Sophie, (non je ne t'ai pas oublié, je sais que tu l'as déjà pensé 40 fois en lisant ces remerciements) j'ai sûrement été le pire (oui, tu me l'as dit plus d'une fois) mais je n' imagine même pas comment j'aurais fini cette thèse si tu n'avais pas été là. Tu as beau penser le contraire, tu as été parfaite pendant ces derniers mois difficiles, et j'espère sincèrement te rendre la pareille dans l'avenir, d'abord pour ta thèse à toi, mais surtout pour tout le reste. A nous le ski, les raclettes et les îles. Bordel, je t'aime !

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>2</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Méthode</b> .....	<b>2</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>2</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>2</b>
<b>Mots clés</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>5</b>
<b>Patients</b> .....	<b>5</b>
<b>Données</b> .....	<b>5</b>
<b>Analyse statistique</b> .....	<b>6</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>7</b>
<b>Caractéristiques des patients et de la maladie</b> .....	<b>7</b>
<b>Numération formule sanguine</b> .....	<b>9</b>
<b>Toxicités</b> .....	<b>9</b>
<b>Analyse des résultats</b> .....	<b>9</b>
Taux de réponse objective .....	9
Taux de contrôle de la maladie .....	10
Survie sans progression.....	13
Survie globale.....	13
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>14</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>18</b>
<b>ARTICLE ORIGINAL</b> .....	<b>23</b>

## RÉSUMÉ

**Introduction** : Malgré la place grandissante des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le taux de réponse est faible et il existe un risque de toxicités spécifiques. En déterminer des facteurs prédictifs de réponse est essentiel et pouvoir le faire à partir de données facilement accessibles au clinicien serait une aide précieuse. L'objectif de cette étude a été de développer, grâce à l'intelligence artificielle, un outil de sélection des patients qui pourraient tirer bénéfice d'un traitement par ICIs à partir de caractéristiques cliniques et biologiques simples.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective de patients souffrant de CBNPC, ayant reçu au moins un cycle d'ICI entre 2013 et 2017. Les caractéristiques démographiques, cliniques, hématologiques, thérapeutiques et évolutives étaient étudiées. Les données clinico-biologiques ont été associées au taux de réponse objective (TRO), au taux de contrôle de la maladie (TCM), à la survie sans progression (SSP) et survie globale (SG). Deux modèles mathématiques de machine learning ont été appliqués pour prédire la réponse.

**Résultats** : Parmi les 350 patients inclus dans cette cohorte, l'âge médian était de 62 ans, 66% étaient des hommes. 26% avaient un performance status (PS)  $\geq 2$ . Le TRO était de 16%, le TCM était de 53%, la SSP médiane était de 3.5 mois et la SG médiane était de 13.4 mois. Pour le TCM, en analyse multivariée, il avait une corrélation significative avec le PS  $\geq 2$ , le rapport neutrophiles / lymphocytes (NLR), et l'hémoglobine (respectivement OR à 0.32,  $p < 0.0001$ ; 0.85,  $p = 0.0375$  et 1.35,  $p < 0.0001$ ). A partir de ces données, les algorithmes de « Machine Learning » ont montré une capacité prédictive de TCR satisfaisante (précision 0.67, sensibilité 0.76 ; spécificité 0.57 ; valeur prédictive positive 0.66 ; valeur prédictive négative 0.68 ; AUC 0.704).

**Conclusion** : Grâce à l'IA, la combinaison de caractéristiques cliniques et hématologiques basiques pourrait conduire à une prédiction de l'efficacité des ICIs à l'échelle individuelle, et ainsi intégrer le processus de décision thérapeutique à l'heure de la médecine de précision. L'algorithme développé ici nécessitera d'être complété avant d'être validé dans une cohorte indépendante de patients.

**Mots clés** : cancer bronchique, immunothérapie, numération formule sanguine, réponse, survie, intelligence artificielle.



## INTRODUCTION

Les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICIs) sont maintenant utilisés couramment dans de nombreux cancers, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Le nivolumab (anti PD-1) a été validé pour les CBNPC métastatiques en seconde ligne de traitement ou plus depuis 2015<sup>1</sup>. Le pembrolizumab (anti PD-1)<sup>2</sup> et l'atezolizumab (anti PD-L1)<sup>3</sup> ont suivi en 2016 dans la même indication. En 2016, le pembrolizumab a également montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie en première ligne de traitement pour les CBNPC métastatiques exprimant le PD-L1 à plus de 50%<sup>4</sup>. Actuellement, de nouvelles stratégies thérapeutiques impliquant l'immunothérapie sont en train d'émerger. Pour l'adénocarcinome, les combinaisons de traitement associant la chimiothérapie et l'immunothérapie (pembrolizumab<sup>5</sup> et atezolizumab<sup>6</sup>) sont devenues supérieures à la chimiothérapie seule en termes de survie globale (SG), survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objectif (TRO). Pour les CBNPC loco-régionalement avancés, non résécables, traités par radiochimiothérapie, l'adjonction de durvalumab (anti PD-L1) en maintenance a permis une meilleure SG et SSP<sup>7</sup>. Les ICIs se positionnent également dans les stades localisés de la maladie : le nivolumab en néoadjuvant montrant une réponse pathologique majeure et l'absence de retard à la chirurgie<sup>8</sup>. Enfin les ICIs ont également trouvé une place dans la première ligne de traitement du carcinome bronchique à petites cellules en association à la chimiothérapie<sup>9</sup>.

Du fait de cette généralisation, de plus en plus de patients sont amenés à être traités par immunothérapie, un traitement coûteux. Cependant, le TRO, bien que supérieur à celui de la chimiothérapie reste proche de 20% dans les études mentionnées ci-dessus. Il reste encore 4 patients sur 5 qui ne répondent pas aux ICIs en monothérapie en seconde et troisième ligne de traitement. C'est pourquoi il nous semble nécessaire d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie.

Des paramètres cliniques ont été étudiés pour leur valeur prédictive. Dans une étude de Popinat et al, le taux de masse grasse sous cutanée<sup>10</sup> évaluée en tomographie à densité de matière était statistiquement associé avec une mauvaise survie dans les CBNPC stade IV traités par Nivolumab. Dans notre cohorte de patients porteurs d'un CBNPC, nous avons précédemment

observé que le performans status (PS) et l'indice de masse corporelle (IMC) étaient corrélés avec l'efficacité des ICI en terme de contrôle de la maladie à 3 mois, de TRO, SG, et SSP<sup>11</sup>. Comme l'efficacité du système immunitaire décroît avec l'âge, l'âge de début de traitement par ICI pourrait être un marqueur prédictif d'efficacité clinique. Cependant, une méta-analyse publiée en 2016<sup>12</sup> a montré une amélioration équivalente à la fois chez les patients jeunes et âgés grâce aux ICIs. Enfin, le microbiote intestinal est connu pour moduler l'efficacité des ICIs<sup>13, 14</sup> et l'utilisation d'antibiotiques peut affecter le microbiote. Cependant la relation entre les antibiothérapies, le microbiote et l'efficacité des ICIs n'est pas encore assez robuste et précise pour être utilisée comme marqueur prédictif d'efficacité.

Biologiquement, l'immunothérapie repose sur le système immunitaire et le microenvironnement tumoral. Les lymphocytes infiltrant la tumeur (LITs) sont connus pour avoir des effets différents sur la survie des patients<sup>15</sup>. La numération formule sanguine (NFS) pourrait être un marqueur de substitution des LITs et un reflet de l'inflammation et de la réponse<sup>16</sup> immune adaptative au CBNPC. Dans ce contexte, l'analyse de la NFS à l'instauration de l'ICI a montré des corrélations intéressantes avec les réponses obtenues. Dans une méta-analyse récente<sup>17</sup>, notamment dans les mélanomes traités par Ipilimumab, des taux relatifs élevés de lymphocytes, d'éosinophiles et une diminution des neutrophiles prédisaient une meilleure SG. L'abaissement du ratio neutrophiles / lymphocytes (NLR) était corrélé avec une meilleure SG et PFS. Le NLR dérivé (dNLR= neutrophiles / [globules blancs – neutrophiles]) est une alternative au NLR dans le mélanome<sup>18, 19</sup> et le cancer colo-rectal<sup>20</sup>. De plus, dans le cadre du cancer bronchique, dans une méta-analyse Chinoise de 2016<sup>21</sup>, une élévation du ratio initial plaquettes / lymphocytes (PLR) était associée avec une diminution de la SG et de la PFS (mais pour tout type de traitement). Spécifiquement dans le cadre du CBNPC traité par ICIs, une étude publiée en 2018 dans le JAMA oncology<sup>22</sup> a montré qu'un score combinant un dNLR > 3 avec une élévation des LDH était corrélé à de mauvais résultats des ICIs. De plus une étude Italienne sur les CBNPC traités par ICIs<sup>23</sup> a montré que les NLR et PLR initiaux bas étaient associés avec le développement d'évènements indésirables spécifiques de l'immunothérapie (IRAEs) et le NLR bas avec de meilleurs résultats (SG, SSP).

Dans l'ère de la médecine de précision, la modélisation mathématique est un domaine prometteur pour faire progresser l'oncologie thérapeutique<sup>24</sup> et pour associer des critères

cliniques et biologiques dans le but de prédire l'efficacité des ICIs. La modélisation mathématique a déjà été utilisée dans plusieurs domaines : afin d'optimiser les régimes de chimiothérapie pour plus d'efficacité et moins de toxicité<sup>25</sup>, afin de déterminer le meilleur intervalle de temps entre les molécules (par exemple le bevacizumab et la chimiothérapie<sup>26</sup>), pour décider de façon rationnelle des meilleurs schémas thérapeutiques à tester parmi d'innombrables possibilités (notamment les essais de phase 1<sup>27</sup>). A propos des ICIs, des modèles mathématiques ont été utilisés pour déterminer les meilleurs schémas d'immuno-radiothérapie<sup>28,29</sup>. Concernant les marqueurs prédictifs, la modélisation mathématique semble prometteuse dans la détection précoce des rechutes du cancer de prostate en utilisant la cinétique du taux de PSA<sup>30</sup>.

Nous avons émis l'hypothèse que la modélisation mathématique pourrait être utile pour prédire précisément l'efficacité des ICIs dans les CBNPC. Cette étude a pour but de développer, à l'aide de l'intelligence artificielle, un outil d'aide à la décision dans la sélection des patients qui pourraient tirer bénéfice des ICIs, à partir de données cliniques et biologiques simples.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### ***Patients***

Dans cette étude observationnelle rétrospective, nous avons recueillis les données des patients de plus de 18 ans, porteurs d'un CBNPC métastatique, dans 2 centres (AP-HM et CH de Castelluccio) qui avaient reçu au moins 1 cure d'ICIs (anti-PD-L1, anti-PD-1 ou anti-CTLA-4) seul ou en association entre Avril 2013 et Février 2017. Les patients ayant une maladie auto-immune étaient exclus.

Le protocole de l'étude et le recueil rétrospectif des données étaient approuvés par la Société de Pneumologie de Langue Française - SPLF, sous la référence : CEPRO 2019-007.

### ***Données***

Les données cliniques, épidémiologiques (âge, genre, statut tabagique, exposition à l'amiante, PS, IMC), les caractéristiques de la maladie (histologie, statut mutationnel, stade

TNM), du traitement (type, ligne thérapeutique, toxicités), les données biologiques (dernière NFS avant l'immunothérapie) et les données d'efficacité (réponse et survie) étaient recueillies dans le dossier informatique des patients. Nous avons calculé les ratios Plaquettes / Lymphocytes (PLR), neutrophiles / lymphocytes (NLR), et neutrophiles / (globules blancs – neutrophiles) (dNLR).

Les diagnostics des toxicités et leur sévérité étaient décrites par des données cliniques, biologiques et d'imagerie, classées selon la classification CTCAE version 4.0.

La réponse au traitement étaient évaluées tous les 2 mois par tomодensitométrie, selon les critères RECIST 1.1<sup>31</sup>. Nous avons retenu la meilleure réponse obtenue.

### ***Analyse statistique***

Pour décrire la population, nous avons utilisé des effectifs (nombres) et des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes avec dérivations standard ou des médianes avec des intervalles interquartiles pour les variables quantitatives.

Selon les critères RECIST 1.1<sup>31</sup> le taux de réponse objective (TRO) correspondait aux réponses complètes et partielles ; le taux de contrôle de la maladie (TCM) correspondait aux réponses complètes, partielles et aux maladies stables. La survie globale (SG) était définie par la durée entre la première injection d'immunothérapie et le décès (censuré à la date des dernières nouvelles). La survie sans progression (SSP) était définie comme la durée entre la première injection d'immunothérapie et la progression documentée de la maladie ou le décès (censuré à la date des dernières nouvelles).

Les associations des données cliniques et biologiques avec les données d'efficacité (TRO, TCM, SSP à 3 mois (SSP-3M) et le taux de survie à 6 mois (SG-6M) étaient calculées en utilisant des régressions logistiques uni et multivariés comme établies dans la fonction glm du logiciel R (version 3.6)<sup>32</sup>.

Des modèles prédictifs utilisant des méthodes soit de régression logistique soit de « forêt aléatoire » étaient ensuite utilisés sur une cohorte d'entraînement de 250 patients et validés par une cohorte indépendante de patients. Les données incluses étaient sélectionnées au préalable par régression logistique uni ou multivariée à partir d'un seuil de significativité de  $p < 0.2$ . Pour l'analyse de « forêt aléatoire, la fonction « train » du package CARET (Classification And REgression Training) (version 6.0.84)<sup>33</sup> était employée pour optimiser le paramètre mtry

(nombre de données sélectionnées aléatoirement à chaque division dans la classification des arbres de la forêt). L'analyse de la courbe des caractéristiques de performance (ROC) était utilisée pour analyser les performances prédictives des algorithmes utilisés. Que ce soit pour les analyses par régression logistique ou par « forêt aléatoire », le seuil optimal définissant le modèle final était déterminé à partir de la cohorte d'entraînement, en minimisant le taux d'erreur de mauvaise classification.

Les analyses de survie pour la SG et la SSP étaient réalisées en utilisant le modèle de Cox<sup>34</sup> uni et multivarié. Les performances prédictives étaient déterminées en utilisant le modèle de validation croisée et en informatisant la valeur moyenne de l'indice de concordance d'Harrell's (c-index)<sup>35</sup>.

## RÉSULTATS

### *Caractéristiques des patients et de la maladie*

Au total, 350 patients traités par immunothérapie pour un CBNPC métastatique ou en rechute, ont été analysés. Les caractéristiques des patients et de la maladie sont résumées dans le tableau 1. Concernant les traitements par immunothérapie, 85.1% (n=298) des patients ont reçu un anticorps anti-PD-1, 84.8% des patients avaient déjà été traités par chimiothérapie auparavant.

Tableau 1 : caractéristiques des patients

		<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Age médian (années) (min - max)</b>		62 (25 - 84)	
<b>Sexe</b>	<b>Hommes</b>	231	66
	<b>Femmes</b>	119	34
<b>Statut tabagique</b>	<b>Fumeurs/anciens fumeurs</b>	305	87.1
	<b>Non-fumeurs</b>	35	10
	<b>NE</b>	10	2.9
<b>Métastases cérébrales</b>	<b>Oui</b>	78	22.3
	<b>Non</b>	268	76.6
	<b>NE</b>	4	1.4
<b>Performans status</b>	<b>0 - 1</b>	253	72.3
	<b>≥ 2</b>	91	26.0
	<b>NE</b>	6	1.7
<b>Profil mutationnel</b>	<b>EGFR</b>	15	4.3
	<b>KRAS</b>	101	28.9
	<b>ALK</b>	1	0.3
	<b>BRAF</b>	10	2.9
	<b>ROS1</b>	2	0.6
	<b>Autres mutations</b>	11	3.1
	<b>Non mutés</b>	136	38.9
	<b>NE</b>	74	21.4
<b>Type d'immunothérapie</b>	<b>anti-PD-1</b>	298	85.1
	<b>anti-PD-L1</b>	31	8.9
	<b>anti-CTLA-4</b>	3	0.9
	<b>Combinaison</b>	18	5.1

Abréviations : *NE* : non évalué

### **Numération formule sanguine**

Les valeurs des numérations formules sanguines au début du traitement par immunothérapie sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Numération formule sanguine avant traitement par immunothérapie

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Hémoglobine	11.42	11.38	7.30	17.10
Plaquettes	321	309	57	2013
PLR	276	225	70.60	2309.10
Leucocytes	8.64	8.32	1.38	49.65
Neutrophiles	6.30	5.98	0.81	46
NLR	5.74	6.23	0.17	96.91
dNLR	3.12	2.40	0.4	17.84
Lymphocytes	1.68	1.79	0.11	51
Eosinophiles	0.16	0.18	0	3.26
Monocytes	0.64	0.61	0.07	2
Basophiles	0.04	0.05	0	0.8

### **Toxicités**

Concernant les toxicités spécifiques de l'immunothérapie, 158 (45%) patients ont subi au moins un IRAE (tout grade), avec 64 (18%) dysfonctions thyroïdiennes, 25 (7%) éruptions cutanées, 17 (5%) colites, 10 (3%) hépatites, 8 (2%) endocrinopathies autres, 12 (3%) pneumopathies, 3 (<1%) myocardites.

### **Analyse des résultats**

#### Taux de réponse objective

Dans notre population, le TRO était de 16%. En analyse univariée, le TRO était meilleur quand l'IMC avant traitement était plus élevé [OR=1.1 (IC 1.1-1.17), p=0.0113], et moins bon quand le PS initial était supérieur ou égal à 2 [OR=0.23 (IC 0.078-0.54), p=0.0024]. Aucun des

paramètres de la NFS n'était statistiquement significatif. En analyse multivariée, seul le PS restait significativement associé au TRO [OR=0.28 (IC 0.091-0.70), p=0.0124]. Les modèles prédictifs pour le TRO avec les méthodes de régression logistique et de forêt aléatoire sont reportés dans le tableau 3.

*Tableau 3 : modèle prédictif du TRO utilisant les algorithmes de régression logistique et de forêt aléatoire avec toutes les variables, les variables significatives en uni et en multivariée*

	Régression logistique			Forêt aléatoire		
	Toutes variables	Univariée	Multivariée	Toutes variables	Univariée	Multivariée
Précision	0.88	0.88	0.88	0.62	0.73	0.71
Se	0	0	0	0.45	0.26	0.36
Sp	1	1	1	0.65	0.79	0.76
VPP	NE	NE	NE	0.15	0.15	0.17
VPN	0.88	0.88	0.88	0.9	0.89	0.9
AUC	0.562	0.598	0.588	0.645	0.552	0.549

Abréviations : TRO : taux de réponse objective ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; AUC : aire sous la courbe ROC

#### Taux de contrôle de la maladie

Dans notre population, le TCM était de 53%. En analyse univariée, le TCM était moins bon quand le PS était supérieur ou égal à 2 [OR=0.23 (IC 0.14-0.39), p<0.0001], quand les leucocytes [OR=0.92(IC 0.87-0.97), p=0.00432], les neutrophiles [OR=0.89 (IC 0.83-0.95), p=0.000854], le NLR [OR=0.91(IC 0.86-0.95), p=0.000242], et le dNLR [OR=0.85(IC 0.77-0.93), p=0.000967] étaient élevés. Le TCM était plus élevé quand l'hémoglobine de base était haute [OR=1.42 (IC 1.3-1.62), p<0.0001]. En analyse multivariée, seuls le PS [OR=0.32 (IC 0.18-0.56), p<0.0001], le NLR [OR=0.85(IC 0.73-0.98), p=0.0375] et l'hémoglobine [OR=1.35 (IC 1.2-1.57), p<0.0001] restaient statistiquement associés au TCM. Les modèles prédictifs du TCM avec les méthodes de régression logistique et de forêt aléatoire sont reportés dans le tableau 4. Les courbes ROC avec l'AUC sont représentés dans la figure 1.

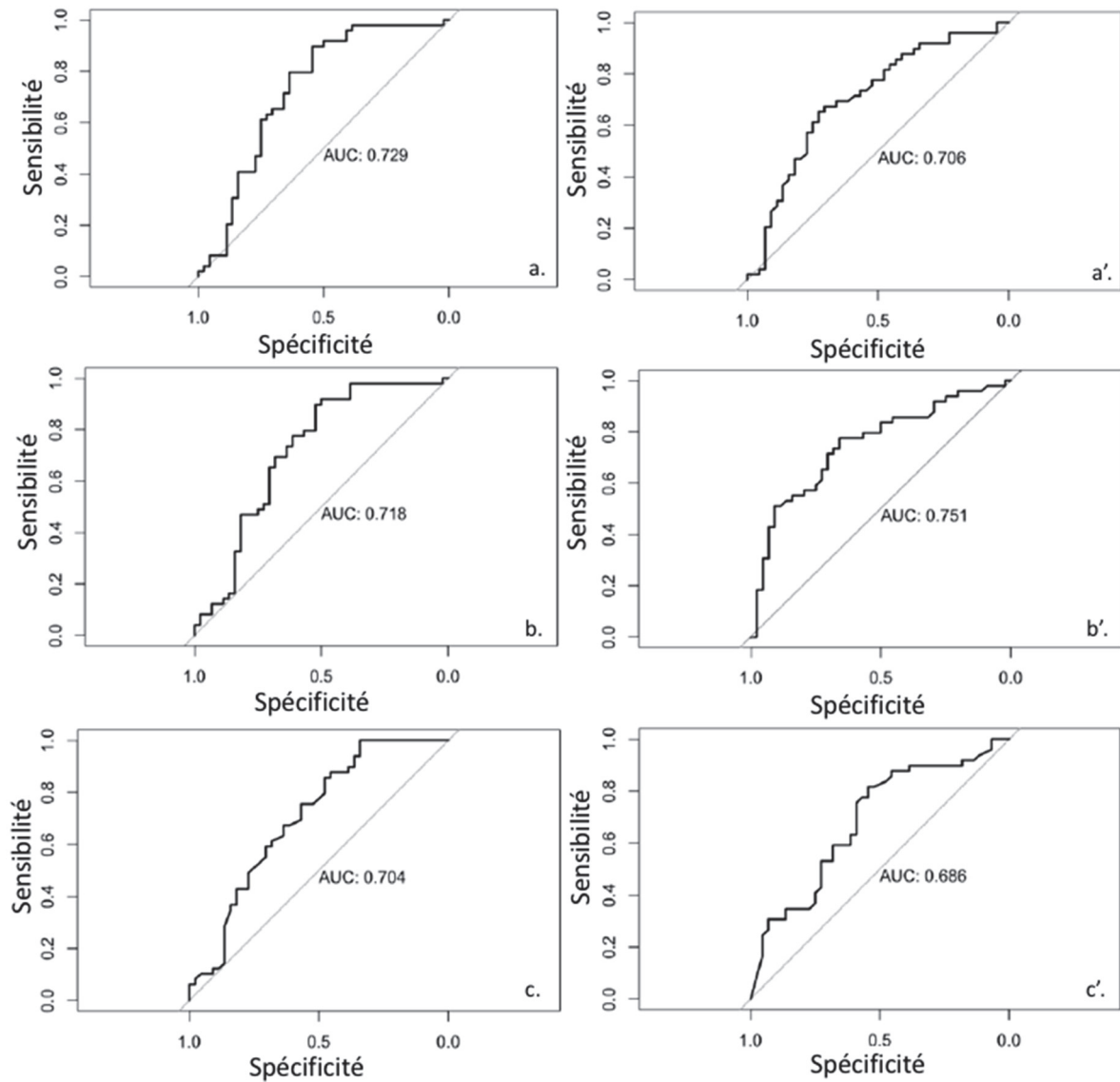


*Table 4 : modèle prédictif du TCM utilisant les algorithmes de régression logistique et de forêt aléatoire avec toutes les variables, les variables significatives en uni- et en multivariée.*

	Régression logistique			Forêt aléatoire		
	Toutes Variables	Univariée	Multivariée	Toutes Variables	Univariée	Multivariée
Précision	0.71	0.68	0.67	0.59	0.58	0.67
Se	0.8	0.73	0.76	0.92	0.92	0.86
Sp	0.61	0.61	0.57	0.23	0.25	0.45
VPP	0.7	0.68	0.66	0.57	0.58	0.64
VPN	0.73	0.68	0.68	0.71	0.73	0.74
AUC	0.729	0.718	0.704	0.706	0.751	0.686

Abréviations : *TCM* : taux de contrôle de la maladie ; *Se* : sensibilité ; *Sp* : spécificité ;  
*VPP* : valeur prédictive positive ; *VNP* : valeur prédictive négative ; *AUC* : aire sous la courbe  
*ROC*

Figure 1 : Représentation du modèle prédictif du TCM sur une courbe ROC



- Méthode de régression logistique avec toutes les variables (a.), avec les variables significatives en univarié uniquement (b.) et en multivarié uniquement (c.)
- Méthode de forêt aléatoire avec toutes les variables (a'), avec les variables significatives en univarié uniquement (b') et en multivarié uniquement (c')

### Survie sans progression

Dans notre population, la SSP médiane était de 3.5 mois. En analyse univariée, la SSP à 3 mois (SSP-3M) était moins élevée quand le PS initial était supérieur ou égal à 2 [OR=0.31 (IC 0.18-0.51),  $p < 0.0001$ ], quand les leucocytes [OR=0.93(IC 0.88-0.98),  $p=0.0108$ ], les neutrophiles [OR=0.91(IC 0.85-0.96),  $p=0.00345$ ], le NLR [OR=0.92(IC 0.87-0.96),  $p=0.000905$ ], et le dNLR [OR=0.87(IC 0.79-0.95),  $p=0.00426$ ] étaient élevés. La SSP-3M était plus élevée quand l'hémoglobine était plus haute [OR=1.28 (IC 1.1-1.45),  $p=0.0001$ ]. En analyse multivariée, seuls le PS [OR=0.40(IC 0.23-0.69),  $p=0.00109$ ] et l'hémoglobine [OR=1.20 (IC 1.1-1.38),  $p=0.00673$ ] restaient statistiquement associés avec la SSP-3M. Le modèle prédictif pour la SSP-3M avec les méthodes de régression logistique et de forêt aléatoire sont reportés dans le tableau 5.

*Table 5 : modèle prédictif de la SSP à 3 mois utilisant les algorithmes de régression logistique et de forêt aléatoire avec toutes les variables, les variables significatives en uni- et en multivariée*

	Régression logistique			Forêt aléatoire		
	Toutes Variables	Univariée	Multivariée	Toutes Variables	Univariée	Multivariée
Précision	0.62	0.59	0.60	0.51	0.58	0.57
Se	0.72	0.58	0.56	0.88	0.88	0.72
Sp	0.53	0.59	0.63	0.18	0.31	0.43
VPP	0.57	0.56	0.57	0.49	0.53	0.53
VPN	0.68	0.62	0.62	0.64	0.75	0.64
AUC	0.665	0.665	0.632	0.640	0.635	0.583

*Abréviations : SSP : survie sans progression ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; AUC : aire sous la courbe ROC*

### Survie globale

Dans notre population, la médiane de SG était de 13.4 mois.

En analyse univariée, la survie globale à 6 mois (SG-6M) était moins élevée quand le PS initial était supérieur ou égal à 2 [OR=0.22 (IC 0.13-0.36),  $p<0.0001$ ], quand les leucocytes [OR=0.89(IC 0.84-0.95),  $p=0.00027$ ], les neutrophiles [OR=0.85(IC 0.79-0.91),  $p<0.0001$ ], le NLR [OR=0.90(IC 0.85-0.95),  $p<0.0001$ ], et le dNLR [OR=0.83(IC 0.74-0.91),  $p=0.000189$ ] étaient élevés. La SG-6M était plus élevée quand l'hémoglobine [OR=1.30(IC 1.2-1.47),  $p<0.0001$ ] et l'IMC étaient hauts [OR=1.07 (IC 1.01-1.13),  $p=0.0125$ ].

En analyse multivariée, seuls le PS [OR=0.28(IC 0.16-0.5),  $p<0.0001$ ], et l'hémoglobine [OR=1.19(IC 1.1-1.4),  $p=0.0138$ ] restaient significativement associés avec la SG-6M. Le modèle prédictif pour la SG-6M par méthode de régression logistique et de forêt aléatoire sont reportés dans le tableau 6.

*Table 6 : modèle prédictif de la SG à 6 mois utilisant les algorithmes de régression logistique et de forêt aléatoire avec toutes les variables, les variables significatives en uni et en multivarié*

	Régression logistique			Forêt aléatoire		
	Toutes Variables	Univariée	Multivariée	Toutes Variables	Univariée	Multivariée
Précision	0.55	0.55	0.50	0.45	0.49	0.58
Se	0.81	0.83	0.81	0.94	0.83	0.89
Sp	0.39	0.38	0.30	0.12	0.27	0.38
VPP	0.46	0.46	0.43	0.41	0.42	0.48
VPN	0.76	0.78	0.71	0.78	0.71	0.84
AUC	0.669	0.664	0.616	0.645	0.647	0.705

Abréviations : SG : survie globale ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; AUC : aire sous la courbe ROC

## DISCUSSION

A l'heure de la médecine de précision, il semble crucial de déterminer quels patients pourraient bénéficier de l'immunothérapie. L'examen clinique et la NFS sont des données facilement obtenues, mais insuffisamment prédictives individuellement. Par conséquent, nous avons décidé d'analyser ces données avec l'aide de l'intelligence artificielle.

Nos résultats sont encourageants en ce qui concerne le TCM. Un PS et un NLR élevés étaient corrélés avec de mauvais résultats, cela concordant avec l'hypothèse physiopathologique de la stimulation lymphocytaire par les ICIs, menant les LITs à détruire les cellules tumorales par le biais de cascades d'activation. L'algorithme de régression logistique était capable de prédire le contrôle de la maladie avec une précision de 0.71 et une AUC ROC de 0.729 quand toutes les variables cliniques et hématologiques étaient utilisées. Quand nous utilisons uniquement les données significatives en analyse multivariée, la précision et l'AUC étaient légèrement plus basses (respectivement 0.67 et 0.704). Cela pourrait être expliqué par la capacité du modèle à intégrer de grandes quantités de données. Malgré tout, ces chiffres sont encourageants dans l'optique d'aider le clinicien dans sa pratique courante pour sélectionner les patients qui tireront bénéfice des ICIs.

Concernant le TRO, il n'y avait pas de corrélation statistique autre qu'avec le PS. De ce fait le modèle prédictif n'était pas satisfaisant car n'utilisait pas les NFS. Le manque de patient avec une réponse objective (TRO=16%, n=56 patients) a altéré la faculté de l'algorithme à prédire efficacement la meilleure réponse aux ICIs. Le faible nombre de réponses objectives a poussé le modèle à ne jamais prédire l'évènement pour avoir la meilleure corrélation. Cela a mené à un défaut majeur de sensibilité non acceptable. Les performances du modèle pourraient être améliorées de plusieurs façons. Par exemple, le modèle pourrait inclure plus de variables, même si leurs valeurs prédictives sont insuffisantes individuellement. L'expression du PD-L1<sup>36</sup>, de par ses discordances de résultats, son hétérogénéité tumorale<sup>37</sup> et le peu d'amélioration engendrée par son évaluation dans le sang périphérique<sup>38</sup>, n'est pas un marqueur idéal, mais pourrait améliorer les performances de notre modèle. En ce qui concerne la génomique, des données pourraient également implémenter notre modèle. La charge mutationnelle (CM) semble être un biomarqueur potentiel<sup>39</sup>, définie comme le nombre total de mutations non synonymes dans l'exome tumoral<sup>40</sup> et évalué par séquençage nouvelle

génération (NGS). Même si son évaluation a des limites telles que son coût, la quantité d'ADN nécessaire, et la durée d'analyse ; le cancer du poumon se place parmi les tumeurs avec la CM la plus élevée<sup>41</sup>, et plus la CM est élevée, plus les ICIs sont efficaces, notamment dans le CBNPC<sup>42,43</sup>. La mutation K-RAS est fréquente et de mauvais pronostic avec différentes implications sur l'efficacité des ICIs. Initialement, elle n'était pas liée à une mauvaise réponse<sup>44</sup>, mais une meilleure réponse a été observée dans une étude de 2019<sup>45</sup>, alors que la co-altération génomique STK11/LKB1<sup>46</sup> de K-RAS est associée à une résistance au blocage de l'axe PD1<sup>47</sup>. L'intégration de ces marqueurs dans notre modèle pourrait améliorer son efficacité.

La prédiction de la SSP-3M et de la SG-6M par notre modèle était décevante. Cependant, cela pourrait être amélioré par un suivi longitudinal des marqueurs cliniques et biologique, comme cela a déjà été testé avec l'imagerie tomodensitométrique<sup>48</sup> et les marqueurs tumoraux circulants<sup>49</sup>.

Les principales forces de cette étude résident dans le grand nombre de patients inclus (n=350) et leur représentativité en termes de pratique clinique. De plus, l'évaluation de la maladie et des réponses étaient standardisée par l'utilisation de tomodensitométries tous les 2 mois, et de l'interprétation systématique par les critères RECIST 1.1.

Conformément aux études précédentes, nos données de survie étaient comparables aux études publiées évaluant les ICIs dans le CBNPC<sup>1,2,3,50</sup> en terme de TRO, TCM, SG, SSP et toxicités. Les associations entre les NFS et l'efficacité étaient également concordantes avec les études concernant la capacité prédictive de NFS, particulièrement les corrélations avec le NLR, dNLR, hémoglobine et PLR, similaires aux études précédentes<sup>17,22,23</sup>. Cette cohérence externe conforte l'intérêt des NFS pré-thérapeutiques dans le champ de l'efficacité des ICIs.

Finalement, dans l'ère des big data<sup>51</sup>, l'approche mathématique devient la façon la plus adaptée d'analyser le nombre croissant de données disponibles concernant les CBNPC. Ces algorithmes d'apprentissages automatiques sont déjà utilisés pour prédire la survie du cancer du sein<sup>52</sup> ou du cancer bronchique<sup>53</sup>. Ils sont aussi prometteurs pour évaluer l'efficacité des ICIs, comme dans l'approche radiomique publiée dans le Lancet Oncology en août 2018<sup>54</sup> par Sun et al : un algorithme d'apprentissage automatique liait l'infiltration tumorales par les CD8 aux images scannographiques dans le but de prédire la réponse clinique aux ICIs avec des résultats prometteurs. Cette approche a été rendue possible du fait du grand nombre de bases de données disponibles (comme The Cancer Genome Atlas Program, TCGA) utilisées pour

valider les algorithmes. L'analyse mathématique est indispensable afin de raisonner sur ces quantités de données. Par conséquent, dans le but de maîtriser une telle méthodologie, la collaboration entre oncologues et mathématiciens est une force de notre étude.

La première limitation de notre étude réside dans son caractère rétrospectif et dans le nombre réduit de centres (2 centres). Une autre limite concerne le manque de caractérisation du statut PD-L1. Ce test n'était pas systématiquement réalisé de 2013 à 2017, comme la prescription du nivolumab à cette époque ne nécessitait pas la connaissance du statut PD-L1. La connaissance de ce statut aurait pu améliorer notre algorithme, en tant que variable quantitative, nous affranchissant des seuils qualitatifs actuellement utilisés : 1% en France pour la maintenance après radiochimiothérapie par Durvalumab<sup>7</sup> ou pour le Pembrolizumab en seconde ligne<sup>2</sup> et 50% pour le Pembrolizumab en première ligne<sup>4</sup>. Cependant, l'expression de PD-L1 n'était pas déterminée comme actuellement, impliquant une interprétation différente ou biaisé, voir la nécessité d'une nouvelle détermination.

Certains facteurs de confusion telles que les infections virales et bactériennes, les facteurs démographiques comme l'ethnie, les chimiothérapies récentes, ou l'utilisation de corticostéroïdes avant le traitement, pourraient avoir modifié les NFS dans l'étude. Ces données n'étaient pas collectées ni analysées. En effet, le but était de trouver un outil d'aide simple pour la pratique clinique, qui pourrait profiter à la majorité des patients. De plus, les échantillons de sang n'étaient pas prélevés lors de la première injection d'ICIs, mais ils étaient réalisés dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. Ce délai pourrait avoir modifié les valeurs tout en restant cohérent, notre étude reflétant la pratique clinique quotidienne.

Utilisant une approche mathématique, notre étude permet d'ouvrir à de nouvelles perspectives en termes de prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie. Nous voudrions essayer de construire par la suite un outil d'aide, utilisable en pratique courante par le clinicien pour l'aider à choisir les meilleures stratégies thérapeutiques à l'échelle individuelle. Cet outil pourrait être meilleur avec plus de données initiales, comme l'expression du PD-L1 (variable quantitative), l'utilisation de corticostéroïdes et d'antibiotiques, le type de traitement oncologique systémique utilisé antérieurement. Ces données restent simples et disponibles en pratique courante. Avec l'aide des données préexistantes, les algorithmes d'apprentissage automatique pourraient déterminer la meilleure formule pour prédire la réponse individuelle

aux ICIs, et valider ces prédictions sur de larges cohortes de patients indépendants. Nous pourrions également utiliser le suivi longitudinal des NFS, prélevées à chaque injections d'ICIs. Ce suivi pourrait permettre de déterminer en avance (avant les évaluation tomodynamométriques) les résultats des ICIs, et d'avoir, en tant qu'oncologue, une longueur d'avance sur l'évolution du cancer.

En conclusion, la NFS pré-ICIs (diminution du NLR, augmentation de l'hémoglobine) et le statut clinique (PS bas) étaient significativement associé à un meilleur TCM en analyse multivariée. L'application pratique de ces associations, utilisant les algorithmes d'apprentissage automatique était de prédire précisément la réponse individuelle au traitement. Cependant cela pourrait être amélioré par la suite en augmentant le nombre de variables dans le modèle, ce qui reste le principal atout de l'utilisation de la modélisation mathématique.

## RÉFÉRENCES

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–1639.
2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10027):1540–1550.
3. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, 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 Lond Engl* 2017;389(10066):255–265.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–1833.
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–2092.
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288–2301.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342–2350.
8. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976–1986.



9. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–2229.
10. Popinat G, Cousse S, Goldfarb L, et al. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1580128.
11. Ausedat PH, Tomasini P; Barlesi F, Greillier L. Clinical predictive factors for 3-months disease control with immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer.
12. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2016;45:30–37.
13. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018;33(4):570–580.
14. Huo S, Liu L, Liu J, Li Q, Wang J. Modulation of cancer immunotherapy efficacy by gut microbiota. *Discov Med* 2019;27(147):93–100.
15. Gooden MJM, Bock GH de, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105(1):93–103.
16. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet Lond Engl* 2001;357(9255):539–545.
17. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer* 2017;117(7):913–920.
18. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107(4):695–699.
19. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(4):732–738.
20. Diakos CI, Tu D, GebSKI V, et al. Is the derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) an independent prognostic marker in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? Analysis of the CO.17 and CO.20 studies. *Ann Oncol* [Internet] 2016 [cited 2019 Jul 23];27(suppl\_6). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl\\_6/588P/2799240](https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/588P/2799240)

21. Gu X, Sun S, Gao X-S, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep* [Internet] 2016;6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812293/>
22. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index with Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):351–357.
23. Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, et al. Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist* 2019;
24. Benzekry S, Pasquier E, Barbolosi D, et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Semin Cancer Biol* 2015;35:53–61.
25. Faivre C, El Cheikh R, Barbolosi D, Barlesi F. Mathematical optimisation of the cisplatin plus etoposide combination for managing extensive-stage small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2017;116(3):344–348.
26. Imbs D-C, El Cheikh R, Boyer A, et al. Revisiting Bevacizumab + Cytotoxics Scheduling Using Mathematical Modeling: Proof of Concept Study in Experimental Non-Small Cell Lung Carcinoma. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2018;7(1):42–50.
27. Barlesi F, Imbs D-C, Tomasini P, et al. Mathematical modeling for Phase I cancer trials: A study of metronomic vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and mesothelioma patients. *Oncotarget* 2017;8(29):47161–47166.
28. Serre R, Benzekry S, Padovani L, et al. Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer Res* 2016;76(17):4931–4940.
29. Serre R, Barlesi F, Muracciole X, Barbolosi D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget* 2018;9(61):31812–31819.
30. Branger N, Muraciolle X, Bastide C, et al. Modélisation mathématique de la cinétique du PSA appliquée à la détection précoce du cancer de la prostate. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24(13):787.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–247.
32. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2019 Oct 2]; Available from: <https://www.r-project.org/>
33. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw* 2008;28(1):1–26.
34. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1972;34(2):187–202.

35. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors. *Stat Med* 1996;15(4):361–387.
36. Melosky B, Chu Q, Juergens RA, et al. Breaking the biomarker code: PD-L1 expression and checkpoint inhibition in advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2018;65:65–77.
37. Liu Y, Dong Z, Jiang T, et al. Heterogeneity of PD-L1 Expression Among the Different Histological Components and Metastatic Lymph Nodes in Patients With Resected Lung Adenosquamous Carcinoma. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):e421–e430.
38. Boffa DJ, Graf RP, Salazar MC, et al. Cellular Expression of PD-L1 in the Peripheral Blood of Lung Cancer Patients is Associated with Worse Survival. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017;26(7):1139–1145.
39. Berland L, Heeke S, Humbert O, et al. Current views on tumor mutational burden in patients with nonsmall cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018;11(1):S71–S80.
40. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–421.
41. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. *Nature* 2013;499(7457):214–218.
42. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36(7):633–641.
43. Gandara DR, Kowanetz M, Mok TSK, et al. 12950Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Ann Oncol* [Internet] 2017 [cited 2019 Jul 1];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx380/4109443](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380/4109443)
44. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14(6):1095–1101.
45. Mazières J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;
46. Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities. *Cancer Discov* 2015;5(8):860–877.

47. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8(7):822–835.
48. Claret L, Jin JY, Ferté C, et al. A Model of Overall Survival Predicts Treatment Outcomes with Atezolizumab versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Based on Early Tumor Kinetics. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2018;24(14):3292–3298.
49. Guibert N, Mazieres J, Delaunay M, et al. Monitoring of KRAS-mutated ctDNA to discriminate pseudo-progression from true progression during anti-PD-1 treatment of lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017;8(23):38056–38060.
50. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–135.
51. Mayer-Schönberger V, Ingelsson E. Big Data and medicine: a big deal? *J Intern Med* 2018;283(5):418–429.
52. Montazeri M, Montazeri M, Montazeri M, Beigzadeh A. Machine learning models in breast cancer survival prediction. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med* 2016;24(1):31–42.
53. Bartholomai JA, Frieboes HB. Lung Cancer Survival Prediction via Machine Learning Regression, Classification, and Statistical Techniques. *Proc IEEE Int Symp Signal Process Inf Technol IEEE Int Symp Signal Process Inf Technol* 2018;2018:632–637.
54. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1180–1191.

## ARTICLE ORIGINAL

### Prediction of immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer from simple clinical and biological data: contribution of artificial intelligence

Mathieu Grangeon <sup>1</sup>, Sébastien Benzekry <sup>2</sup>, Solène Chaleat <sup>1</sup>, Pascale Tomasini <sup>1,2</sup>, Dominique Barbolosi <sup>2</sup>, Fabrice Barlesi <sup>1,2</sup>, Laurent Greillier <sup>1,2</sup>

1. Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations Department, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille University, Marseille, France.

2. Cancer Research Center of Marseille, Inserm UMR1068, CNRS UMR7258, Aix Marseille University UM105, Marseille, France

## ABSTRACT

### Introduction

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are now a therapeutic standard in non-small cell lung cancer (NSCLC), but it is fundamental to determine predictive markers for ICIs efficiency. The primary endpoint of this study was to elaborate a mathematical model with simple clinical and biological data to select patients who will benefit from ICIs.

### Method

In this observational retrospective study, patients with metastatic NSCLC, treated by with at least 1 ICI infusion, were included. We collected demographic, clinical, hematological, therapeutic and outcomes data. We associated clinical and biological data with objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) progression free survival (PFS) and overall survival (OS). We applied machine learning algorithm to predict response.

### Result

Overall, 350 patients were enrolled. The ORR and the DCR were 16% and 53%, respectively. Median PFS and OS were 3.5 and 13.4 months, respectively. In multivariate analysis, DCR was significantly associated with performance status (PS), neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) and hemoglobin (OR 0.32,  $p < 0.0001$ ; OR 0.85,  $p = 0.0375$ , OR 1.35,  $p < 0.0001$ ). Machine learning algorithm could predict DCR with satisfactory efficacy (accuracy 0.67, sensibility 0.76; specificity 0.57; positive predictive value 0.66; negative predictive value 0.68; AUC 0.704).

### Conclusion

Thanks to artificial intelligence, combination of simple clinical and biological data could accurately determine ICIs efficacy at the individual level. However, our model has to be enriched and validated in an independent cohort of NSCLC patients.

**Keywords:** Blood count, lung cancer, response, survival, predictive, learning

## INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are now a therapeutic standard in a lot of cancers, particularly in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). First of all, Nivolumab (PD-1 inhibitor) is used in previously treated patients with metastatic NSCLC<sup>1</sup> since 2015, then Pembrolizumab<sup>2</sup> (PD-1 inhibitor) and Atezolizumab<sup>3</sup> (PD-L1 inhibitor) since 2016. Also in 2016, Pembrolizumab showed its superiority over standard chemotherapy for first-line treatment for metastatic NSCLC with PD-L1 expression above 50%<sup>4</sup>. Currently, many new strategies involving ICIs are emerging. For metastatic non-squamous NSCLC, combinations of chemotherapy and ICIs (Pembrolizumab<sup>5</sup> or Atezolizumab<sup>6</sup>) were better than chemotherapy alone in overall survival (OS), progression free survival (PFS) and objective response rate (ORR). In patients with unresectable stage III NSCLC treated by chemo-radiotherapy, the addition of Durvalumab (PD-L1 inhibitor) in consolidation improved OS and PFS<sup>7</sup>. In early stage NSCLC, ICIs are positioning since the use of Nivolumab in neoadjuvant setting did not delay surgery and induced major pathological responses<sup>8</sup>. Even in first-line treatment of small cell lung cancer, ICIs are finding a place in association with chemotherapy<sup>9</sup>.

The development of ICIs for all fields of lung cancer treatment is leading to treat more and more patients with these expensive drugs. Even if the ORR is higher with ICIs than chemotherapy, it remains about 20% on these above-mentioned studies for ICIs in monotherapy. Consequently, there are still 4 on 5 patients with no response to single agent ICI in second- and third-line treatment. That is the reason why we absolutely need to identify predictive markers for ICIs efficiency.

Clinical parameters have been studied for their predictive value. In a study of Popinat et al, the low subcutaneous fat mass<sup>10</sup> determined in computed tomography was significantly associated with poor survival, for stage IV NSCLC treated with Nivolumab. In our cohort of NSCLC patients, we previously observed that the performance status (PS) and the body mass index (BMI) were correlated with ICIs effectiveness in terms of 3 months-disease control rate, ORR, PFS and OS<sup>11</sup>. As performance of the immune system is decreasing with age, the starting age of immunotherapy could be a predictive marker for clinical efficiency. Nevertheless, a meta-analysis published in 2016<sup>12</sup> showed an improvement in both younger and older patients

with ICIs. Finally, the gut microbiome is known to modulate ICIs efficacy<sup>13,14</sup> and the use of antibiotics can affect the microbiome. However, the relations between antibiotics, guts microbiota and ICIs efficacy are not strong enough, at the present time, to use these parameters as predictive markers.

Biologically, ICIs mechanism rely on immune system and tumor environment. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are known to have different effects on survival<sup>15</sup>. Blood count may be a surrogate marker of these TILs and reflect inflammation and adaptive immune response<sup>16</sup> in lung cancer. In this respect, analysis of the blood count before the start of ICIs showed some interesting correlation with response. In a recent meta analysis<sup>17</sup>, particularly in melanomas treated by Ipilimumab, a higher lymphocyte count and relative lymphocyte count predicted better OS, as for a higher eosinophil count and lower neutrophil count. The use of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) seemed to be logical, and its decrease at baseline was correlated with better OS and PFS. The derived NLR (dNLR = absolute neutrophils count / [white blood count – absolute neutrophils count]) is another ratio which has already been an alternative to NLR in melanomas<sup>18,19</sup> and metastatic colorectal cancer<sup>20</sup>. Furthermore, for lung cancer, in a Chinese meta-analysis published in 2016<sup>21</sup>, high level of platelet to lymphocytes ratio (PLR) at baseline was associated with poor OS and PFS, but in all types of treatment. Specifically for NSCLC treated by ICIs, a study published in JAMA oncology in 2018<sup>22</sup> showed that a score combining dNLR greater than 3 with elevated LDH was correlated with worse outcome for ICIs. Furthermore, an Italian study in NSCLC patients treated by ICIs<sup>23</sup> showed that low NLR and low PLR at baseline were associated with development of immune related adverse events (IRAEs), and low NLR was associated with better outcomes (OS, PFS).

In an era of precision medicine, mathematical modeling is a promising method to use in therapeutic oncology to go up one increment level<sup>24</sup> and to associate clinical and biological criteria in order to reliably predict ICIs efficacy. Mathematical modeling has already been used for several purpose : to optimize well-known chemotherapy regimens for better efficacy and less toxicity<sup>25</sup>, to determine best time interval between molecules (for example bevacizumab and chemotherapy<sup>26</sup>), to rationally decide best treatment regimens to be clinically tested across many possibilities (particularly in phase 1 trials<sup>27</sup>). About ICIs, mathematical modeling was used to determine the best immuno-radiotherapy model<sup>28,29</sup>. Concerning predictive

markers, mathematical modeling looks to be promising in detecting relapse of prostate cancer using the kinetic of PSA level<sup>30</sup>.

We hypothesized that mathematical modeling could be useful to accurately predict the efficacy of ICIs in NSCLC patients. The present study aimed to develop, using artificial intelligence, a decision-making tool for the selection of patients which could benefit from treatment with ICIs, from simple clinical and biological data.

## **MATERIAL AND METHODS**

### ***Patients***

In this observational retrospective study, data from all patients older than 18 years of age who were diagnosed with metastatic NSCLC at 2 centers and who received at least 1 cycle of ICI (anti-PD-L1, anti PD-1 or anti-CTLA-4) alone or in combination from April 2, 2013 to February 14, 2017 were analyzed. Patient known to have any autoimmune disease were excluded.

The study protocol and retrospective data collection were approved by the Institutional Review Board of the French Society of Respiratory Diseases (Société de Pneumologie de Langue Française – SPLF), under reference number: CEPRO 2019-007.

### ***Data***

Data were retrieved from electronic patient records. Clinical and epidemiological data (age, gender, tobacco status, asbestos exposure, performance status, body mass index), disease characteristics (histology, mutation status, TNM stage) treatment data (type, treatment line, toxicity), biological data (last blood count before first infusion of ICI) and outcome data (response and survival) were collected. We calculated the platelets to lymphocytes ratio (PLR), the neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), and derived NLR (dNLR) = absolute neutrophils count / (white blood count – absolute neutrophils count).

Toxicity was assessed as in pivotal trials, and as described in the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. The diagnosis and severity of IRAEs were based on clinical examinations, biological and imaging data.



Tumor response was assessed once every 2 months through computed tomography scans, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.<sup>31</sup> We collected the best response.

### **Statistical Analysis**

To describe the population, we used effectives (numbers) and percentages for qualitative variables, means with standard deviation or median with inter-quartile ranges (IQR) for quantitative variables.

As per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1<sup>31</sup> the overall response rate (ORR) included patients with complete or partial responses; the disease control rate (DCR) included patients with complete, partial responses or stable disease. Overall survival (OS) was defined as the time from start of immunotherapy to death from any cause, censored at the date of last follow-up. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from start of immunotherapy to documented disease progression or death from any cause, censored at the date of last follow-up period.

Association of clinical and biological data with categorical outcomes (ORR, DCR, PFS rate at 3 months (3M-PFS) and OS rate at 6 months (6M-OS)) was assessed using univariate and multivariate logistic regression, as implemented in *glm* function of the *R* software (version 3.6)<sup>32</sup>.

Predictive models using either a logistic regression or random forest were further built using a training set of 250 patients and validated on an independent set of patients. Features were selected beforehand from either univariate or multivariate logistic regression with a significance threshold of  $p < 0.2$ . For the random forest analysis, the *train* function of the *R* package *caret* (version 6.0.84)<sup>33</sup> was employed to optimize for the *mtry* parameter (number of features randomly selected at each split in a classification tree of the forest). Classical predictive metrics and receiver-operator (ROC) curve analysis were used to analyze the predictive performances of these classification algorithms. For either logistic regression or random forest analysis, the optimal probability cutoff defining the final model was determined from the training set, by minimizing the misclassification error rate.

Survival analyses of OS and PFS were performed using univariate and multivariate proportional hazard Cox's regression models<sup>34</sup> as implemented in. Predictive performances

were assessed using 10 folds cross-validation and computing the mean value of Harrell's concordance index (c-index)<sup>35</sup> over the 10 test sets from the 10 folds.

## **RESULTS**

### ***Patient and Disease Characteristics***

Overall, 350 patients treated with ICIs for stage IV or relapsed NSCLC were retrieved from our database and analyzed. Patient and disease characteristics are summarized in table 1. Regarding the treatments with ICIs, 85.1% (n=298) of patients received an anti-PD-1 antibody, with 84.8% (n=297) of patients being pretreated with chemotherapy prior to ICIs.

### ***Complete Blood count***

The results of complete blood count at start of treatment with ICIs are reported in table 2.

### ***Toxicity***

Regarding ICIs toxicity, 158 (45%) patients experienced at least an IRAE of any grade, with 64 (18%) case of thyroid dysfunction, 25 (7%) rashes, 17 (5%) colitis cases, 10 (3%) hepatitis cases, 8 (2%) other endocrine disorders, 12 (3%) pneumonitis cases, 3 (<1%) myocarditis. Among patients with toxicities, 76%; 27%; 7% and less than 1% had at least a grade 1, 2, 4 or 4 toxicity, respectively.

### ***Outcome Analysis***

#### **Objective response rate**

In our population, the ORR was 16%. In univariate analysis, the ORR was better when the BMI before treatment was high [OR=1.1 (IC 1.1-1.17), p=0.0113], and worse when initial PS was higher or equal to 2 [OR=0.23 (IC 0.078-0.54), p=0.0024]. None of the blood count variables was statistically significant. In multivariate analysis, only PS remained significantly associated with ORR [OR=0.28 (IC 0.091-0.70), p=0.0124]. The predictive models for ORR with logistic regression method and random forest method are reported in table 3.

### Disease control rate:

The DCR was 53% in the present study. In univariate analysis, the DCR was worse when initial PS was higher or equal to 2 [OR=0.23 (IC 0.14-0.39),  $p<0.0001$ ], when leucocytes were elevated [OR=0.92(IC 0.87-0.97),  $p=0.00432$ ], when neutrophils were elevated [OR=0.89 (IC 0.83-0.95),  $p=0.000854$ ], when NLR was elevated [OR=0.91(IC 0.86-0.95),  $p=0.000242$ ], and when dNLR was elevated [OR=0.85(IC 0.77-0.93),  $p=0.000967$ ]. The DCR was also better when initial hemoglobin was high [OR=1.42 (IC 1.3-1.62),  $p<0.0001$ ]. In multivariate analysis, only PS [OR=0.32 (IC 0.18-0.56),  $p<0.0001$ ], NLR [OR=0.85(IC 0.73-0.98),  $p=0.0375$ ] and hemoglobin [OR=1.35 (IC 1.2-1.57),  $p<0.0001$ ] remained significantly associated with DCR. The predictive models for DCR with logistic regression method and random forest method are reported in table 4. The ROC curves with AUC are represented in figure 1.

### Progression-free survival

In our population, the median PFS was 3.5 months. In univariate analysis, 3M-PFS was worse when initial PS was higher or equal to 2 [OR=0.31(IC 0.18-0.51),  $p<0.0001$ ], when leucocytes were elevated [OR=0.93(IC 0.88-0.98),  $p=0.0108$ ], when neutrophils were elevated [OR=0.91(IC 0.85-0.96),  $p=0.00345$ ], when NLR was elevated [OR=0.92(IC 0.87-0.96),  $p=0.000905$ ], and when dNLR was elevated [OR=0.87(IC 0.79-0.95),  $p=0.00426$ ]. The 3M-PFS was better when hemoglobin was high [OR=1.28 (IC 1.1-1.45),  $p=0.0001$ ]. In multivariate analysis, only PS [OR=0.40(IC 0.23-0.69),  $p=0.00109$ ] and hemoglobin [OR=1.20 (IC 1.1-1.38),  $p=0.00673$ ] remained significantly associated with 3M-PFS. The predictive models for 3M-PFS with logistic regression method and random forest method are reported in table 5.

### Overall survival

The median OS was 13.4 months in the present study. In univariate analysis, 6M-OS was worse when initial PS was higher or equal to 2 [OR=0.22 (IC 0.13-0.36),  $p<0.0001$ ], when leucocytes were elevated [OR=0.89(IC 0.84-0.95),  $p=0.00027$ ], when neutrophils were elevated [OR=0.85(IC 0.79-0.91),  $p<0.0001$ ], when NLR was elevated [OR=0.90(IC 0.85-0.95),  $p<0.0001$ ], and when dNLR was elevated [OR=0.83(IC 0.74-0.91),  $p=0.000189$ ]. The 6M-OS was better when hemoglobin was high [OR=1.30(IC 1.2-1.47),  $p<0.0001$ ], and when BMI was high [OR=1.07 (IC 1.01-1.13),  $p=0.0125$ ]. In multivariate analysis, only PS [OR=0.28(IC 0.16-0.5),  $p<0.0001$ ], and hemoglobin level [OR=1.19(IC 1.1-1.4),  $p=0.0138$ ] remained significantly associated with 6M-OS. The predictive models for 6M-OS with logistic regression method and random forest method are reported in table 6.

## DISCUSSION

The selection of patients who will benefit from ICIs therapies is crucial in the era of precision medicine. Clinical examination and blood count are easily acquired, but insufficiently predictive when assessed individually. Therefore, we decided to analyze these data with the help of artificial intelligence.

Our results are encouraging concerning DCR. A high PS and a high NLR were correlated with worse outcomes, consistent with physio-pathological immune hypothesis of peripheral lymphocytes stimulation with ICIs, which could lead to redirect TILs to destruct tumor cells through an activation cascade. The regression logistic algorithm was able to predict the DCR with an accuracy of 0.71 and an area under the curve (AUC) of 0.729 when all clinical and hematological variables were used. When the regression logistic algorithm used significant variables in multivariate analysis only, the accuracy and the AUC were slightly lower (0.67 and 0.704, respectively). This could be explained by the capacity of the model to integrate a large amount of data. Anyway, these numbers are encouraging to help physicians in routine practice for selection of patients who will benefit from ICIs.

Concerning the ORR, there was no statistical correlation except for PS. So, the model of prediction was not satisfying. Furthermore, the lack of patients with an objective response (ORR=16%, n=56 patients) probably impaired the algorithm ability to effectively predict best response to ICIs treatment. The low number of patients with an objective response pushed the model to never predict the event in order to have the best correlation. This led to an important lack of sensitivity which was not acceptable for our objective. Performance of the model could be improved in several ways. For example, the model could include additional variables, even if their predictive values are not perfect individually. The PD-L1 expression<sup>36</sup>, because of its discordant results, its heterogeneity among histological component<sup>37</sup> and its poor accuracy when assessed in peripheral blood<sup>38</sup>, is not an ideal predictive biomarker but might increase the performance of our model. In the field of genomic alteration, some characteristics could implement our model also. Tumor mutational burden (TMB) seems to be a potential biomarker<sup>39</sup>, defined as the total number of nonsynonymous mutations in the tumor exome<sup>40</sup> and evaluated by next-generation-sequencing (NGS). Even if its measure has some limitation such as high cost, large input DNA amount, time of analysis, lung cancer is

within tumors with the higher TMB<sup>41</sup> and the higher the TMB is, the most efficient ICIs are, notably in NSCLC<sup>42,43</sup>. The K-RAS mutation is a frequent and a poor prognosis genomic alteration with different implication concerning ICIs efficacy. It was initially not linked with poor response to ICIs<sup>44</sup>, but a better response when present was shown in 2019<sup>45</sup>, whereas the co-occurring genomic alteration of K-RAS and STK11/LKB1<sup>46</sup> was associated with a primary resistance to PD1 axis blockade<sup>47</sup>. The integration of these markers in our model might improve its efficacy.

Prediction of 3M-PFS and 6M-OS with our model was disappointing. However, this could be improved with longitudinal following of clinical and biological markers, as already tested with CT-scan imaging<sup>48</sup> or circulating molecular markers<sup>49</sup>.

The main strengths of this study are first of all the large number of patients (n=350) analyzed and their representativeness of the daily clinical practice. In addition, disease assessment was standardized with CT-scans performed every two months and systematic interpretation with RECIST 1.1.

In accordance with previous studies, our survival outcomes were consistent with published trials evaluating ICIs therapy for NSCLC<sup>1,2,3,50</sup> in terms of ORR, DCR, OS, PFS and toxicities. Associations between blood count and efficacy were also consistent with trials concerning blood count predictive value, particularly correlations with NLR, dNLR, hemoglobin and PLR were the same than in previous studies<sup>17,22, 23</sup>. This consistency comforts the interest of the blood counts before treatment in the field of ICIs efficacy.

Finally, in the area of big data<sup>51</sup>, the mathematical approach is becoming the best suitable option to analyze the growing amount of data available in the field of NSCLC. These machine learning algorithms are already used to predict survival in breast cancer<sup>52</sup> or lung cancer<sup>53</sup>. They are also promising to evaluate the efficacy of ICIs, as in the radiomics approaches published in August 2018<sup>54</sup> by Sun et al., where a machine learning algorithm linked the tumor infiltrating CD8 cells with CT scans imaging in order to predict ICIs clinical outcomes. This approach became possible thanks to the number of data set available (the Cancer Genome Atlas Program, TCGA, is a famous example) to validate the algorithms accuracy. Mathematical analysis is mandatory to assess these large amounts of data. Hence, in order to control such methodology, collaborations between oncologists and mathematicians is a great strength of our study.

The first limitation of our study is the retrospective design and the limited number of centers involved (2 centers). Another limitation is the lack of tumor PD-L1 assessment. This testing was not systematically performed from 2013 to 2017 as nivolumab in second-line or more did not require the PD-L1 status to be prescribed to NSCLC patients. This status could have helped our algorithm using a quantitative variable, freeing ourselves from a qualitative threshold as currently used : 1% for the refund of Durvalumab in France for the maintenance after a radio-chemotherapy or pembrolizumab in second-line therapy<sup>2</sup> and 50% for the use of Pembrolizumab in first-line therapy<sup>4</sup>. Nevertheless, the PD-L1 determination methods were not the same as nowadays, involving either a different or biased analysis or a new determination of PD-L1 status.

Certain confounding factors as bacterial and viral infections, demographic variables such race, recent chemotherapy, or the use of corticosteroids before treatment could have modified the blood counts analyzed in this study. These data were not collected and not analyzed in our study because we wanted a simple tool to help clinical practice, which could benefit to the majority of patients. Furthermore, blood counts were not necessarily sampled the day of first ICIs infusion, but sometimes one or some days before. This period of time could also have modified the values. On the other hand, our study reflects clinical practice in real-life.

Our study using mathematical approach is opening new perspectives in order to predict ICIs efficacy. We would try to create afterwards a helping tool, usable in clinical practice by physicians to help them in choosing the best therapeutic strategy at individual scale. This tool could be better with more data to compile at the beginning, as PD-L1 expression status (quantitative variable), use of corticosteroids or antibiotics, last type of oncologic systemic treatment. These data remain simple and available in routine practice. With the help of existing data sets, machine learning algorithms could determine the best formula to predict individual response to ICIs, and validate these predictions in large cohort of patients. We also could use longitudinal follow-up of blood count, sampled at each ICIs infusion. This following could determine in advance (before CT scans evaluation) the outcomes of ICIs, and to be, as the physicians, one step ahead the cancer natural evolution.

In conclusion, blood count prior ICIs (decrease of NLR, elevation of hemoglobin) and clinical status (good PS) were significantly associated with a better DCR in multivariate analysis. The practical application of these associations using “machine learning” algorithms was able to accurately predict individual response to treatment. However, this could be improved further by increasing the number of variables in the model, which is the main advantage of using mathematical modeling.

*Table 1: baseline characteristics*

		Number	Percent
<b>Median age (years) (min - max)</b>		62 (25 - 84)	
<b>Sex</b>	<b>Male</b>	231	66
	<b>Female</b>	119	34
<b>Tobacco status</b>	<b>Smoker/Former smoker</b>	305	87.1
	<b>Non-smoker</b>	35	10
	<b>NF</b>	10	2.9
<b>Brain metastases</b>	<b>Yes</b>	78	22.3
	<b>No</b>	268	76.6
	<b>NF</b>	4	1.4
<b>Performance status</b>	<b>0 - 1</b>	253	72.3
	<b>≥ 2</b>	91	26.0
	<b>NF</b>	6	1.7
<b>Mutation profile</b>	<b>EGFR</b>	15	4.3
	<b>KRAS</b>	101	28.9
	<b>ALK</b>	1	0.3
	<b>BRAF</b>	10	2.9
	<b>ROS1</b>	2	0.6
	<b>Other mutation</b>	11	3.1
	<b>Wild type</b>	136	38.9
	<b>NF</b>	74	21.4
<b>Immunotherapy type</b>	<b>anti-PD-1</b>	298	85.1
	<b>anti-PD-L1</b>	31	8.9
	<b>anti-CTLA-4</b>	3	0.9
	<b>Combination</b>	18	5.1

*Table 2: complete blood count at start of treatment with ICIs*

	Mean	Median	Minimum	Maximum
Hemoglobin	11.42	11.38	7.30	17.10
Platelets	321	309	57	2013
PLR	276	225	70.60	2309.10
Leucocytes	8.64	8.32	1.38	49.65
Neutrophils	6.30	5.98	0.81	46
NLR	5.74	6.23	0.17	96.91
dNLR	3.12	2.40	0.4	17.84
Lymphocytes	1.68	1.79	0.11	51
Eosinophils	0.16	0.18	0	3.26
Monocytes	0.64	0.61	0.07	2
Basophils	0.04	0.05	0	0.8



*Table 3: predictive model of ORR using logistic regression or random forest algorithm with all variables, only significant variables in univariate analysis and only significant variables in multivariate analysis.*

	Logistic regression			Random Forest		
	All variables	Univariate	Multivariate	All variables	Univariate	Multivariate
Accuracy	0.88	0.88	0.88	0.62	0.73	0.71
Se	0	0	0	0.45	0.26	0.36
Sp	1	1	1	0.65	0.79	0.76
PPV	NA	NA	NA	0.15	0.15	0.17
NPV	0.88	0.88	0.88	0.9	0.89	0.9
AUC	0.562	0.598	0.588	0.645	0.552	0.549

Abbreviations: *Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under receiver-operating characteristic curve (ROC curve); NA: not applicable*

*Table 4: predictive model of DCR using logistic regression or random forest algorithm with all variables, only variables significant in uni or multivariate*

	Logistic regression			Random Forest		
	All variables	Univariate	Multivariate	All variables	Univariate	Multivariate
Accuracy	0.71	0.68	0.67	0.59	0.58	0.67
Se	0.8	0.73	0.76	0.92	0.92	0.86
Sp	0.61	0.61	0.57	0.23	0.25	0.45
PPV	0.7	0.68	0.66	0.57	0.58	0.64
NPV	0.73	0.68	0.68	0.71	0.73	0.74
AUC	0.729	0.718	0.704	0.706	0.751	0.686

Abbreviations: *Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under receiver-operating characteristic curve (ROC curve)*

*Table 5: predictive model of 3 months progression free survival using logistic regression or random forest algorithm with all variables, only variables significant in uni or multivariate*

	Logistic regression			Random Forest		
	All variables	Univariate	Multivariate	All variables	Univariate	Multivariate
Accuracy	0.62	0.59	0.60	0.51	0.58	0.57
Se	0.72	0.58	0.56	0.88	0.88	0.72
Sp	0.53	0.59	0.63	0.18	0.31	0.43
PPV	0.57	0.56	0.57	0.49	0.53	0.53
NPV	0.68	0.62	0.62	0.64	0.75	0.64
AUC	0.665	0.665	0.632	0.640	0.635	0.583

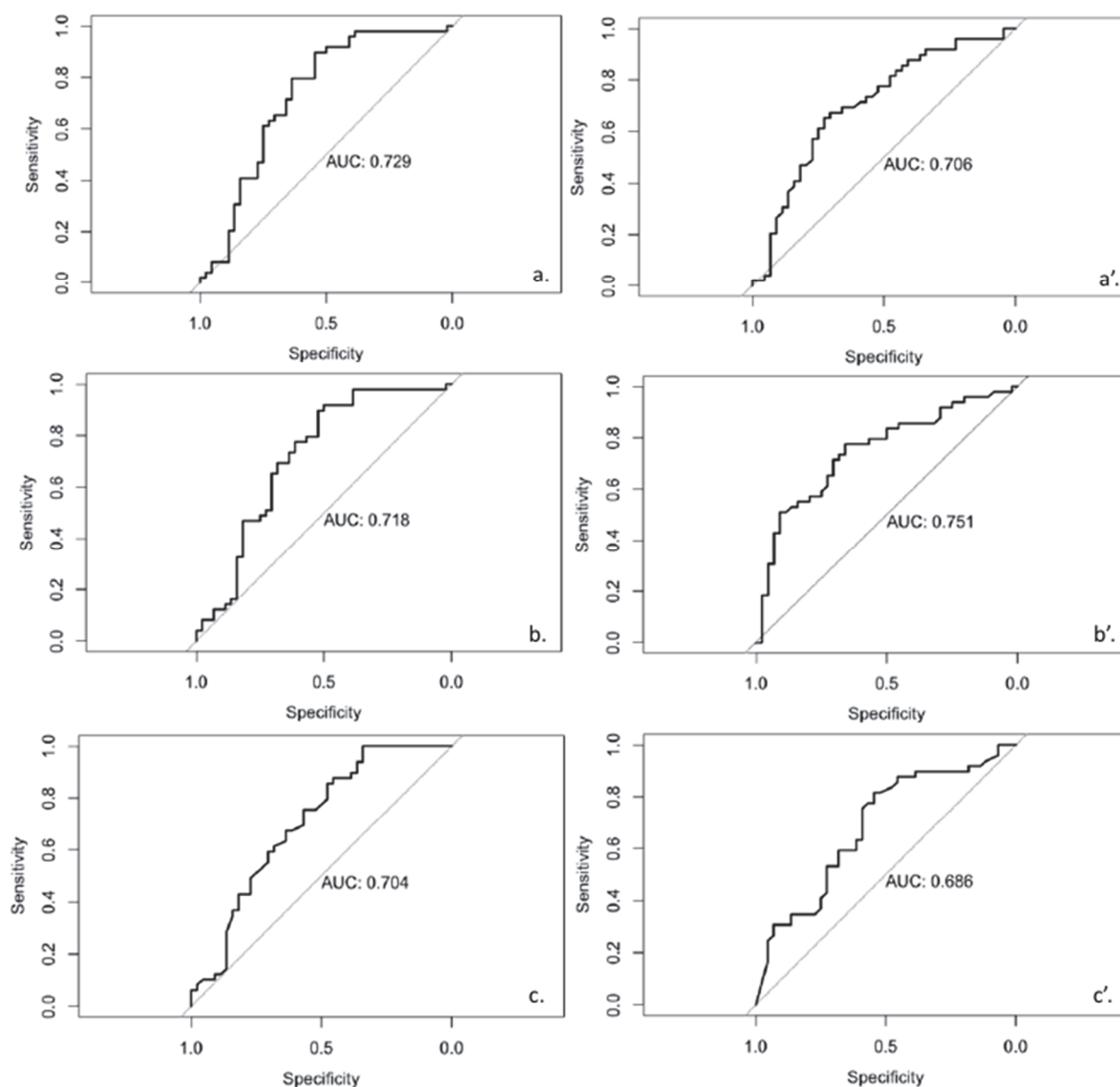
Abbreviations: *Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under receiver-operating characteristic curve (ROC curve)*

*Table 6: predictive model of six months overall survival using logistic regression or random forest algorithm with all variables, only variables significant in uni or multivariate*

	Logistic regression			Random Forest		
	All variables	Univariate	Multivariate	All variables	Univariate	Multivariate
Accuracy	0.55	0.55	0.50	0.45	0.49	0.58
Se	0.81	0.83	0.81	0.94	0.83	0.89
Sp	0.39	0.38	0.30	0.12	0.27	0.38
PPV	0.46	0.46	0.43	0.41	0.42	0.48
NPV	0.76	0.78	0.71	0.78	0.71	0.84
AUC	0.669	0.664	0.616	0.645	0.647	0.705

Abbreviations: *Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under receiver-operating characteristic curve (ROC curve)*

*Figure 1: prediction of DCR plotted in a ROC curve.*



- Logistic regression method with all variables (a.), with significant variables in univariate analysis only (b.) and with significant variables in multivariate analysis only (c.)
- Random forest method with all variables (a'), significant variables in univariate analysis only (b') and with significant variables in multivariate analysis only (c')

## References

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–1639.
2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10027):1540–1550.
3. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, 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 Lond Engl* 2017;389(10066):255–265.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–1833.
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–2092.
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288–2301.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342–2350.
8. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976–1986.
9. Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–2229.
10. Popinat G, Cousse S, Goldfarb L, et al. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1580128.
11. Aussedat PH, Tomasini P; Barlesi F, Greillier L. Clinical predictive factors for 3-months disease control with immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer.
12. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2016;45:30–37.
13. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018;33(4):570–580.
14. Huo S, Liu L, Liu J, Li Q, Wang J. Modulation of cancer immunotherapy efficacy by gut microbiota. *Discov Med* 2019;27(147):93–100.
15. Gooden MJM, Bock GH de, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105(1):93–103.
16. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet Lond Engl* 2001;357(9255):539–545.
17. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer* 2017;117(7):913–920.
18. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107(4):695–699.

19. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(4):732–738.
20. Diakos CI, Tu D, GebSKI V, et al. Is the derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) an independent prognostic marker in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? Analysis of the CO.17 and CO.20 studies. *Ann Oncol* [Internet] 2016 [cited 2019 Jul 23];27(suppl\_6). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl\\_6/588P/2799240](https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/588P/2799240)
21. Gu X, Sun S, Gao X-S, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep* [Internet] 2016;6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812293/>
22. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index with Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):351–357.
23. Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, et al. Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist* 2019;
24. Benzekry S, Pasquier E, Barbolosi D, et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Semin Cancer Biol* 2015;35:53–61.
25. Faivre C, El Cheikh R, Barbolosi D, Barlesi F. Mathematical optimisation of the cisplatin plus etoposide combination for managing extensive-stage small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2017;116(3):344–348.
26. Imbs D-C, El Cheikh R, Boyer A, et al. Revisiting Bevacizumab + Cytotoxics Scheduling Using Mathematical Modeling: Proof of Concept Study in Experimental Non-Small Cell Lung Carcinoma. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2018;7(1):42–50.
27. Barlesi F, Imbs D-C, Tomasini P, et al. Mathematical modeling for Phase I cancer trials: A study of metronomic vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and mesothelioma patients. *Oncotarget* 2017;8(29):47161–47166.
28. Serre R, Benzekry S, Padovani L, et al. Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer Res* 2016;76(17):4931–4940.
29. Serre R, Barlesi F, Muracciole X, Barbolosi D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget* 2018;9(61):31812–31819.
30. Branger N, Muraciolle X, Bastide C, et al. Modélisation mathématique de la cinétique du PSA appliquée à la détection précoce du cancer de la prostate. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2014;24(13):787.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–247.
32. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2019 Oct 2]; Available from: <https://www.r-project.org/>
33. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw* 2008;28(1):1–26.
34. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1972;34(2):187–202.

35. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors. *Stat Med* 1996;15(4):361–387.
36. Melosky B, Chu Q, Juergens RA, et al. Breaking the biomarker code: PD-L1 expression and checkpoint inhibition in advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2018;65:65–77.
37. Liu Y, Dong Z, Jiang T, et al. Heterogeneity of PD-L1 Expression Among the Different Histological Components and Metastatic Lymph Nodes in Patients With Resected Lung Adenosquamous Carcinoma. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):e421–e430.
38. Boffa DJ, Graf RP, Salazar MC, et al. Cellular Expression of PD-L1 in the Peripheral Blood of Lung Cancer Patients is Associated with Worse Survival. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017;26(7):1139–1145.
39. Berland L, Heeke S, Humbert O, et al. Current views on tumor mutational burden in patients with nonsmall cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018;11(1):S71–S80.
40. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–421.
41. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. *Nature* 2013;499(7457):214–218.
42. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36(7):633–641.
43. Gandara DR, Kowanetz M, Mok TSK, et al. 12950Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Ann Oncol [Internet]* 2017 [cited 2019 Jul 1];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx380/4109443](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380/4109443)
44. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14(6):1095–1101.
45. Mazières J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;
46. Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities. *Cancer Discov* 2015;5(8):860–877.
47. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8(7):822–835.
48. Claret L, Jin JY, Ferte C, et al. A Model of Overall Survival Predicts Treatment Outcomes with Atezolizumab versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Based on Early Tumor Kinetics. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2018;24(14):3292–3298.
49. Guibert N, Mazieres J, Delaunay M, et al. Monitoring of KRAS-mutated ctDNA to discriminate pseudo-progression from true progression during anti-PD-1 treatment of lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017;8(23):38056–38060.

50. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–135.
51. Mayer-Schönberger V, Ingelsson E. Big Data and medicine: a big deal? *J Intern Med* 2018;283(5):418–429.
52. Montazeri M, Montazeri M, Montazeri M, Beigzadeh A. Machine learning models in breast cancer survival prediction. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med* 2016;24(1):31–42.
53. Bartholomai JA, Frieboes HB. Lung Cancer Survival Prediction via Machine Learning Regression, Classification, and Statistical Techniques. *Proc IEEE Int Symp Signal Process Inf Technol IEEE Int Symp Signal Process Inf Technol* 2018;2018:632–637.
54. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1180–1191.

## 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.**





## RÉSUMÉ

**Introduction** : Malgré la place grandissante des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le taux de réponse est faible et il existe un risque de toxicités spécifiques. En déterminer des facteurs prédictifs de réponse est essentiel et pouvoir le faire à partir de données facilement accessibles au clinicien serait une aide précieuse. L'objectif de cette étude a été de développer, grâce à l'intelligence artificielle, un outil de sélection des patients qui pourraient tirer bénéfice d'un traitement par ICIs à partir de caractéristiques cliniques et biologiques simples.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective de patients souffrant de CBNPC, ayant reçu au moins un cycle d'ICI entre 2013 et 2017. Les caractéristiques démographiques, cliniques, hématologiques, thérapeutiques et évolutives étaient étudiées. Les données clinico-biologiques ont été associées au taux de réponse objective (TRO), au taux de contrôle de la maladie (TCM), à la survie sans progression (SSP) et survie globale (SG). Deux modèles mathématiques de machine learning ont été appliqués pour prédire la réponse.

**Résultats** : Parmi les 350 patients inclus dans cette cohorte, l'âge médian était de 62 ans, 66% étaient des hommes. 26% avaient un performance status (PS)  $\geq 2$ . Le TRO était de 16%, le TCM était de 53%, la SSP médiane était de 3.5 mois et la SG médiane était de 13.4 mois. Pour le TCM, en analyse multivariée, il avait une corrélation significative avec le PS  $\geq 2$ , le rapport neutrophiles / lymphocytes (NLR), et l'hémoglobine (respectivement OR à 0.32,  $p < 0.0001$ ; 0.85,  $p = 0.0375$  et 1.35,  $p < 0.0001$ ). A partir de ces données, les algorithmes de « Machine Learning » ont montré une capacité prédictive de TCR satisfaisante (précision 0.67, sensibilité 0.76 ; spécificité 0.57 ; valeur prédictive positive 0.66 ; valeur prédictive négative 0.68 ; AUC 0.704).

**Conclusion** : Grâce à l'IA, la combinaison de caractéristiques cliniques et hématologiques basiques pourrait conduire à une prédiction de l'efficacité des ICIs à l'échelle individuelle, et ainsi intégrer le processus de décision thérapeutique à l'heure de la médecine de précision. L'algorithme développé ici nécessitera d'être complété avant d'être validé dans une cohorte indépendante de patients.

**Mots clés** : cancer bronchique, immunothérapie, numération formule sanguine, réponse, survie, intelligence artificielle.