



**HAL**  
open science

# Cetuximab associé au paclitaxel ou paclitaxel seul pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique en progression après EXTREME

Thomas Chevalier

## ► To cite this version:

Thomas Chevalier. Cetuximab associé au paclitaxel ou paclitaxel seul pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique en progression après EXTREME. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02951087

**HAL Id: dumas-02951087**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02951087>**

Submitted on 28 Sep 2020

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Cetuximab associé au paclitaxel ou paclitaxel seul pour les patients atteints de  
carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique en  
progression après EXTREME.**

# **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 10 Avril 2020**

**Par Monsieur Thomas CHEVALIER**

**Né le 15 septembre 1989 à Vannes (56)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur DUFFAUD Florence**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur DEVILLE Jean-Laurent**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Cetuximab associé au paclitaxel ou paclitaxel seul pour les patients atteints de  
carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique en  
progression après EXTREME.**

# **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 10 Avril 2020**

**Par Monsieur Thomas CHEVALIER**

**Né le 15 septembre 1989 à Vannes (56)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur DUFFAUD Florence**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur DEVILLE Jean-Laurent**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
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  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
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



## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 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	VIALETES 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	SEBAHOUN 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

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

---

### 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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

**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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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*  
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)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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 Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

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

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 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)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 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)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (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)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*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)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

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

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)

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

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

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

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### 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)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

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

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

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

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

## Remerciements :

Au Pr Duffaud, pour la confiance que vous m'avez accordée et ce très tôt dans mon internat et pour votre compréhension, et votre soutien dans ma décision de ne pas faire poursuivre dans la voie universitaire. C'est un honneur de pouvoir travailler dans votre service et j'ai vraiment hâte de commencer.

Au Pr Salas, merci pour ton implication et ton aide, tout au long de mon parcours que ce soit pour cette thèse ou pour mon master 2 ou les différents congrès auquel j'ai pu participer.

Au Pr Barlesi, merci également pour votre confiance. Mes différents passages dans vos services à l'hôpital Nord ou au CEPCM m'auront appris à être rigoureux, curieux, réfléchi mais surtout à anticiper l'évolution de la maladie pour toujours avoir une longueur d'avance.

Au Dr Deville, merci pour tout ce que tu m'as appris toi aussi, ta bonne humeur communicative et ton enthousiasme. Quand je suis arrivé dans le service en tant qu'externe, je me suis dit « quand je serais grand je veux être le Dr Deville ». Ça n'a pas changé. Maintenant je suis oncologue et je vapote, il ne me reste qu'à être aussi bon que toi.

À Élise, mon ex-co-interne et future co-assistante. Parce que j'adore bosser avec toi, tu es une super doc, super maman, super amie. Total Respect.

À mon père, bien évidemment, pour qui les mots me manquent et pour qui la pudeur m'empêche d'en écrire trop, j'aurais tellement aimé que tu puisses être là pour assister à ce moment important de ma vie et à tous les autres qui vont suivre, mais la vie en a voulu autrement. Même si tu ne pourras pas lire ces quelques lignes, je t'aime et tu me manques terriblement.

À ma mère, qui m'a transmis sa force et au moins une petite partie de son gigantesque intellect pour me permettre de réussir dans un métier dans lequel je m'épanouis pleinement. Je t'aime aussi et je t'admire.

À Anne et Martin, mes frères et sœurs pour qui ma fierté n'a d'égal que mon amour.

À mes grands-parents Jean Louis et Zizou, qui m'ont appris à aimer l'Autre dans la plus grande tolérance. Je vous aime pour votre simplicité, votre générosité, votre sensibilité et votre humilité. Ce sont des qualités dont je connais la valeur grâce à vous.

À Pépée et toute la famille bretonne pour ces grands bols de mer passés à Berchis en votre compagnie et qui me sont indispensables. A Jacky.

À ma famille d'adoption les Juliot, Marco et Lucie vous êtes comme mes frères et sœurs

À Kevin, parce que ça fait maintenant longtemps qu'on se connaît, on en a parcouru du chemin depuis la classe de seconde à Casablanca, et qu'il nous en reste encore pas mal de route à faire ensemble. Merci pour ton amitié indéfectible, ton soutien dans les moments difficiles, ta présence dans les bons moments et ta folie qui nous fait toujours autant nous marrer.

À Jo, qui m'a accueilli et supporté pendant notre courte colocation malgré mon bordel. Merci pour ta franchise et ton honnêteté, pour ta gentillesse et ta générosité sans mesure.

À Fred, pour terminer avec la team p'tite rés'. Parce que notre amitié gagne en qualité avec les années, tout comme toi.

À Guillaume, parce que je suis content de te retrouver un peu après t'avoir un peu trop perdu de vue à mon goût. Il ne faut pas que ça se reproduise. Toi aussi tu connais la valeur de la vie.

À Sophie, le dragon, je m'engage personnellement à ce qu'il y ait assez de rosé pour le pot de thèse.

À Marine, ma Mama, pour ces beaux moments partagés pendant nos études de médecine (Emassi, le Viet Nam) d'externat (les week-ends à la Foux à 13 dans 25m<sup>2</sup> à dormir sous la table) et après. J'espère voir grandir et s'épanouir la petite Agathe à tes côtés le plus longtemps possible. Une grosse pensée pour Bertrand également.

À Chloé et Svetlana, pour votre joie de vivre et parce que vous faites rayonner mes potes.

À Margaux, ma petite Damgé, mon rayon de soleil, pour tous ces bons moments que ce soit au boulot, mais aussi surtout au WAAW, sur les pistes (où pas d'ailleurs), au coin du feu dans la maison Tachon (Damien Bises), EMASSILIA. Et quel quelle plus belle occasion pour fêter cette thèse que de partir avec Damien et toi en Norvège pour aller skier dans les fjords de Tromsø.

À Romain, la caille, et Chachoune et à Pierre et Zoé alias PEZ

À Maëlle, pour ta fraîcheur et ta bonne humeur pendant cette année de Master 2, passée avec toi, on aura quand même bien rigolé.

À Timothée, parce qu'il n'y a pas que les amitiés de longue date qui sont des amitiés de qualité.

À Julien et Julien, pour ces bons moments passés avec vous sur les falaises des calanques même si ces sorties deviennent beaucoup trop rares à mon goût.

Au copains du Lycée Lyautey et du Maroc : Mathilde, Margaux, Pierre, JMax, Lucile, Fred et Mehdi, pour ne citer qu'eux.

À la team de l'U2T, Julie, Virginie, Clémence, Julien, Valerio, Bérengère, Virginie et toute l'équipe qui ont rendu ce semestre en hématologie plus qu'agréable.

À tous les collègues d'oncologie et de radiothérapie et ami.es (Rémi, Alban, Alex, Morgane, Bertrand, Maëva, Maxime, Marie, Brice, Philippe, et tout le reste de l'équipe), au service d'oncologie de la Timone qu'ils soient Médecins, IDE, AS, ASH, Secrétaires etc... Aux infirmières et AS de l'IPC, que de bons souvenirs (enfin presque...) en garde avec vous.

En écrivant ces remerciements, je me rends compte de la chance que j'ai d'être entouré de près ou de loin par toutes ces personnes formidables que j'ai pu rencontrer et autour de qui je me suis construit en tant que médecin et en tant que personne. J'oublie d'en citer mais je pense à eux. Et merci à tous ceux qui seront présents pour la soutenance et pour fêter ce moment ensemble.

« L'amitié est une religion sans Dieu ni jugement dernier. Sans diable non plus. Une religion qui n'est pas étrangère à l'amour. Mais un amour où la guerre et la haine sont proscrites, où le silence est possible. »

**Tahar Ben Jelloun, *Éloge de l'amitié***

## INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) est le cinquième cancer le plus fréquent et la sixième cause de décès par cancer dans le monde. La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé. Malgré les progrès du traitement de la tumeur primitive au stade localisé, associant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les soins de support, le taux de récurrence est d'environ 40% tous stades confondus(1). Le pronostic est alors sombre pour les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement de rattrapage. Le cetuximab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'Epithelial Growth Factor (EGFR), a été la première thérapie ciblée à apporter un bénéfice significatif dans les CETEC. En monothérapie, le taux de réponse objective est de 13%, et le délai médian jusqu'à progression est de 70 jours chez les patients atteints de CETEC R/M après échec d'un traitement à base de sel de platine(2). L'ajout du cetuximab à une chimiothérapie à base de sel de platine suivie d'un entretien par cetuximab (schéma EXTREME) a permis d'améliorer la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le taux de réponse (TR) par rapport à une chimiothérapie seule, en première ligne thérapeutique(3).

Le paclitaxel (P) hebdomadaire a été évalué en monothérapie dans un essai de phase II non randomisé qui a permis d'obtenir une réponse objective chez 43,3% des patients et une médiane de SG de 5,2 mois en première ligne chez des patients réfractaires au platine (ayant récidivé moins de 6 mois après une radiothérapie potentialisée par un sel de platine) ou en deuxième ligne après une chimiothérapie palliative à base de platine(4). L'étude rétrospective publiée par Fayette et al. a montré des résultats similaires(5). C'est donc une option pour les CETEC résistants aux platines(6).

Reference	Étude	Ligne	n	ORR	SSP (mois)	SG (mois)
Grau et al.(4)	Phase II Prospective	1 <sup>ère</sup> ligne R/M*	32	43,3%**	6,2*	8,5***
		2 <sup>ème</sup> ligne R/M	28			5,2**
Fayette et al.(5)	Rétrospective	1 <sup>ère</sup> ligne R/M	66	37% (23-52%)	3,9	7,2
		2 <sup>ème</sup> ligne R/M	26	20% (4-48%)		
Soulières et al. BERIL 1(13)	Phase II randomisée	2 <sup>ème</sup> ligne R/M	79	14%	3,5	6,5

*Tableau 1 Principales études ayant évalué le paclitaxel en monothérapie dans les CETEC en R/M. Abréviations : R/M=rechute locale ou métastatique, ORR=Objective Response Rate= Taux de réponse, SSP= Survie sans progression, SG=Survie globale, IC95%= Intervalle de confiance à 95%, RO = Patients répondeurs.*

*\* Platine réfractaire, \*\* Population globale, \*\*\*Patients répondeurs.*

In vivo, il a été montré que les taxanes et le cetuximab ont une action anti-tumorale synergique(7). Deux essais de phase II non randomisés ont évalué le paclitaxel et le cetuximab (PC) en première ligne thérapeutique. Ils ont montré des taux de réponse de 52 et 54% et une médiane de SSP allant de 4,2 à 7,0 mois et une médiane de SG allant de 8,1 à 16,3 mois(8,9). Dans 2 études rétrospectives, l'association PC a montré des résultats similaires avec des taux de réponse de 48% et 55% et une médiane de SG de 7,6 à 9,2 mois.

Référence	Étude	n	Ligne	ORR	SSP (mois)	SG (mois)
Hitt et al.(8)	Phase II Prospective	46	1ère ligne R/M	54% (39-69)	4,2 (2,9-5,5)	8,1 (6,6-9,6)
Enokida et al.(9)	Phase II Prospective	23	1ère ligne R/M*	52%	7,0	16,3
Péron et al.(10)	Rétrospective	16	1ère ligne R/M	44%	2,9 (0,6-5,1)	7,6 (2,6-12,5)
		26	2ème ligne R/M	35% (16-54)	4,0 (3,4-4,7)	7,5 (5,6-9,4)
Jimenez et al.(11)	Rétrospective	22	1ère ligne R/M	55% (31-76)	5,4	9,1

*Tableau 2 Principales études ayant évalué l'association paclitaxel + cetuximab dans les CETEC en R/M. Abréviations : R/M=rechute locale ou métastatique, ORR=Objective Response Rate= Taux de réponse, SSP= Survie sans progression, SG=Survie globale, IC95%= Intervalle de confiance à 95%,\* Platine réfractaire.*

Cependant, dans ces études rétrospectives, une proportion importante de patients a été traité en première ligne en raison de leur inéligibilité à la chimiothérapie par platine(10,11). À notre connaissance, la poursuite du cetuximab en association à un taxane après échec d'une chimiothérapie à base de platine n'a pas été évaluée.

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique pour évaluer l'intérêt de la poursuite du cetuximab en association au paclitaxel au-delà de la progression après un régime de chimiothérapie de type EXTREME chez des patients atteint de CETEC R/M. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs d'efficacité de l'association PC et d'évaluer la sécurité.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### *Conception de l'étude et source des données*

Nous avons collecté rétrospectivement les données des dossiers médicaux de patients traités dans 7 centres français entre janvier 2010 et avril 2018. Les patients ont été inclus s'ils avaient un CETEC en R/M, confirmé histologiquement, n'étaient pas éligibles à un traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou chirurgie selon la décision de la réunion concertation pluridisciplinaire locale et avaient une progression de la maladie après une chimiothérapie de première ligne contenant du platine et du cetuximab +/- du fluorouracile et +/- du cetuximab en entretien.



Les patients ont été exclus s'il s'agissait de carcinomes naso-sinusaux, cutanés ou parotidiens, s'ils avaient reçu une chimiothérapie à base de taxane en première intention ou s'ils avaient reçu plus d'une ligne de traitement antérieure. Les patients ayant reçu du docétaxel dans le cadre d'une chimiothérapie néo adjuvante ou d'induction ont été inclus.

Nous avons analysé les paramètres suivants: le genre, l'âge, la localisation de la tumeur primitive, le stade TNM initial (7ème édition UICC), le statut p16 si disponible, les traitements antérieurs réalisés (i.e. chimiothérapie d'induction, chirurgie, radiothérapie +/- chimio potentialisation (RT-CT)), le site de récurrence (locorégional vs métastatique), le schéma de chimiothérapie de première ligne, le délai jusqu'à progression après la chimiothérapie de première ligne (TTP1 pour time to progression) défini comme le temps entre la première injection de platine + cetuximab +/- fluorouracile et la progression clinique ou radiologique, la meilleure réponse obtenue avec la chimiothérapie de première intention selon RECIST 1.1(12) et le statut de performance (PS) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Nous avons considéré que les patients recevaient un entretien par cetuximab s'ils recevaient une injection plus de 21 jours après la dernière injection de platine et avaient une maladie stable ou une réponse objective après chimiothérapie selon le schéma EXTREME. La durée de l'entretien par cetuximab a été définie comme le temps entre le début de l'entretien et la dernière perfusion de cetuximab. L'intervalle sans chimiothérapie (ISC) était défini comme le temps entre la dernière perfusion de chimiothérapie par platine et la progression. L'étude a été autorisée par le comité de révision du Groupe d'Oncologie et Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC).

#### *Analyses statistiques*

Les caractéristiques des patients des groupes PC et P ont été comparées en utilisant les tests exacts de Khi2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, et le test de Wilcoxon pour les variables continues. Les critères de jugements principaux étaient la SSP définie comme le temps entre la première injection de PC ou de P et la progression de la maladie, évaluée cliniquement ou radiologiquement, ou le décès, la SG définie comme le temps entre la première injection de PC ou de P et le décès, et le taux de réponse, évaluée par tomographie par ordinateur et / ou IRM lorsque la tomographie par ordinateur n'était pas suffisante pour évaluer la réponse selon RECIST 1.1. Les patients n'ayant pas présenté l'événement d'intérêt ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Les courbes de survie ont été générées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et comparées en utilisant le test de log-rank. Les estimations du rapport de risque (Hazard Ratio : HR) sont fournies avec leurs intervalles de confiance bilatéraux. Un score de propension à recevoir la combinaison par PC a

été estimé à l'aide d'une méthode de régression logistique. Les patients qui ont reçu PC ont été appariés sur ce score de propension aux patients qui ont reçu P seul. L'impact du cetuximab sur la SSP et la SG a été évalué sur cette population appariée par des tests de log-rank stratifiés sur les paires.

L'impact pronostique des différents facteurs cliniques a été testé en analyse univariée. Les facteurs qui ont montré une valeur pronostique individuelle dans le modèle univarié avec une valeur de  $p$  inférieure à 0,2 ont été utilisés pour évaluer leur valeur pronostique conjointe dans un modèle multivarié. Les patients avec des données manquantes n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs. Des tests pour déterminer les interactions entre le traitement et les covariables ont été utilisés dans le modèle de Cox pour identifier les facteurs prédictifs en testant la différence dans l'effet du traitement sur la SG et la SSP. Les patients ont été classés comme répondeurs s'ils avaient une réponse objective (c.-à-d. réponse partielle ou complète) et non-répondeurs s'ils avaient une maladie ou une progression stable. Les facteurs prédictifs de réponse ont été évalués à l'aide d'une régression logistique.

Le niveau de signification statistique a été fixé à  $\alpha = 0,05$ . Toutes les valeurs de  $p$  sont bilatérales. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPS et la solution d'analyse statistique et de données XLSTAT d'Addinsoft (2019), version 10.13, Paris France <https://www.xlstat.com>.

## **RÉSULTATS**

### *Caractéristiques de la population*

Sur 340 patients qui ont reçu paclitaxel +/- cetuximab, un total de 315 patients atteints de CETEC en R/M ont été identifiés, dont 262 qui ont reçu une chimiothérapie de type EXTREME. Trente patients ont été exclus car ils avaient reçu plus d'une ligne de traitement antérieure. Sur les 262 patients qui ont reçu paclitaxel +/- cetuximab, 165 (63%) ont reçu PC et 97 (37%) ont reçu P seul (**Figure 1**).

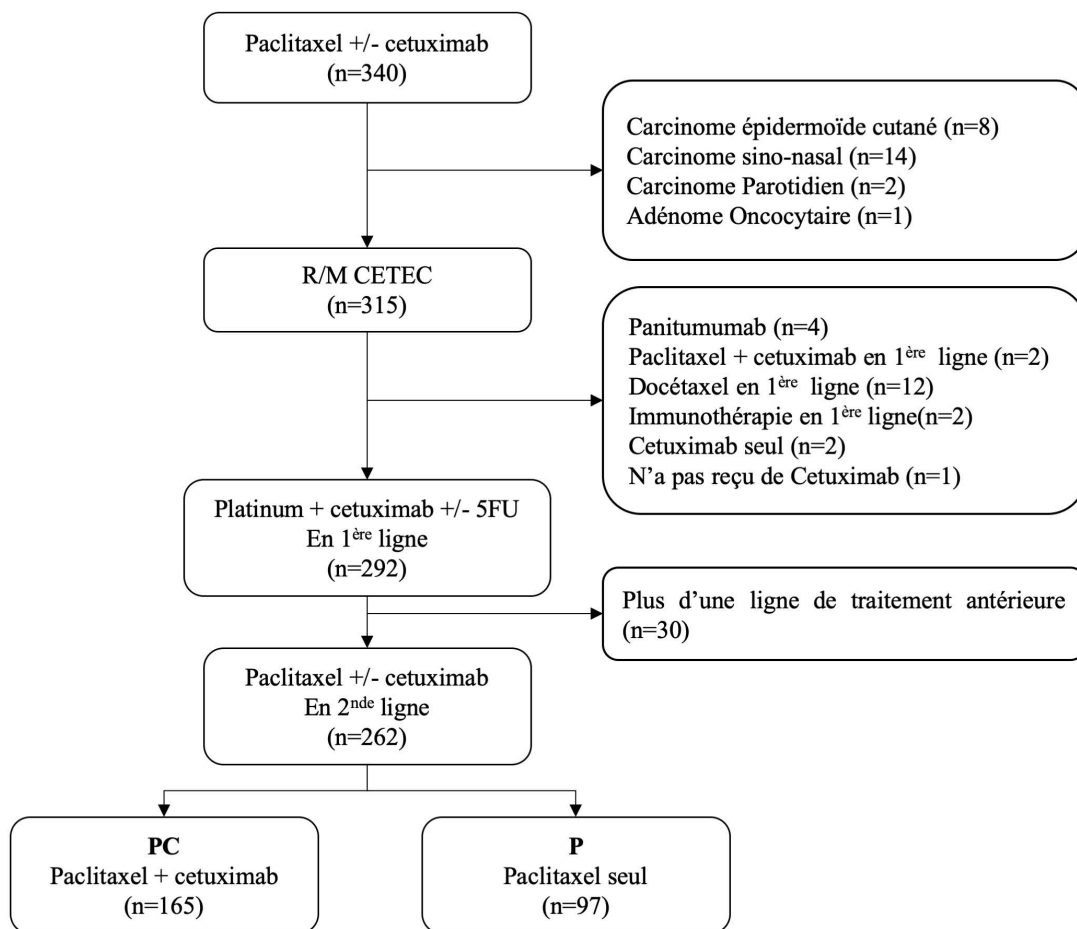


Figure 1 Flow-chart

Les patients ont reçu du paclitaxel à la posologie de 60 à 80 mg/m<sup>2</sup> par semaine, 3 semaines / 4 et du cetuximab hebdomadaire à la posologie de 250 mg/m<sup>2</sup>, ou du paclitaxel seul selon les même modalités.

En septembre 2018, le suivi médian des patients était de 4,5 mois (allant de 0,03 à 64,3 mois).

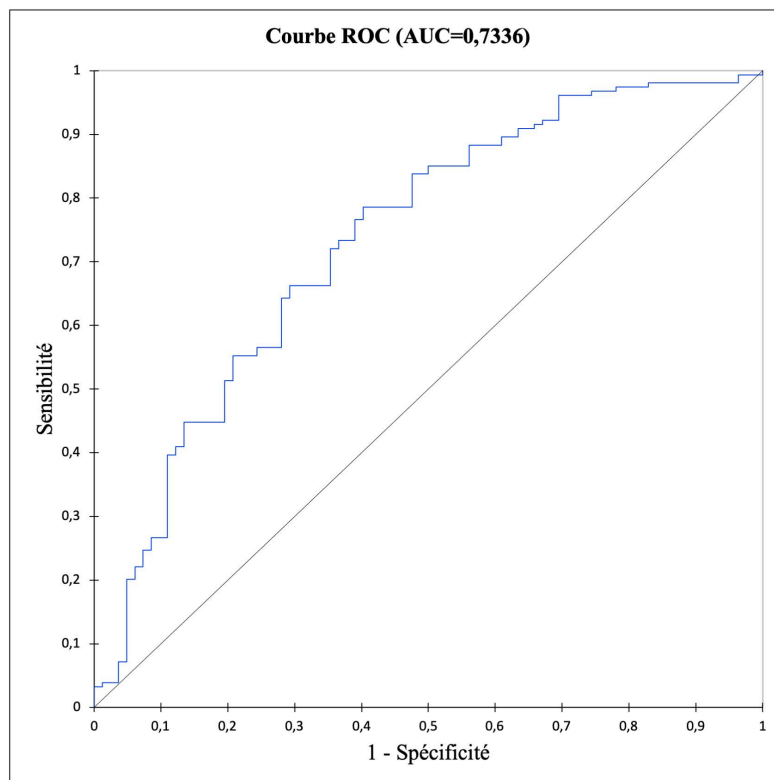
Les caractéristiques initiales différaient selon le sous-groupe (**Tableau 1**).

		Population globale					Population appariée				
		PC (n=165)		P (n=97)		<i>p-value</i>	PC (n=70)		P (n=70)		<i>p-value</i>
		No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
<b>Genre</b>	Homme	136	82%	85	88%	<i>0.263</i>	57	81%	59	84%	<i>0.654</i>
	Femme	29	18%	12	12%		13	19%	11	16%	
<b>Age</b>	Médian [min-max]	61.5 [40-80]		61.7 [34-86]		<i>0.151</i>	62.0 [42-85]		62.2 [34-86]		<i>0.065</i>
	< 65 ans	98	59%	63	65%	<i>0.372</i>	39	56%	46	66%	<i>0.226</i>
	≥ 65 ans	67	41%	34	35%		31	44%	24	34%	
<b>Site</b>	AP-HM-Marseille	116	70%	5	5%	<i>&lt;0.0001</i>	40	57%	4	6%	<i>&lt;0.0001</i>
	CHU Bordeaux	6	4%	49	51%		5	7%	38	54%	
	ISC - Avignon	22	13%	15	15%		21	30%	14	20%	
	CAL - Nice	20	12%	12	12%		3	4%	12	17%	
	Curie - Paris	0	0%	12	12%		0	0%	0	0%	
	Tenon	1	1%	2	2%		1	1%	2	3%	
	CLB - Lyon	0	0%	2	2%		0	0%	0	0%	
<b>Localisation</b>	Cavité orale	43	25%	21	21%	<i>0.422</i>	12	17%	15	21%	<i>0.520</i>
	Hypopharynx	37	22%	14	14%	<i>0.057</i>	10	14%	10	14%	<i>1.000</i>
	Larynx	29	18%	10	10%	<i>0.111</i>	8	11%	6	9%	<i>0.573</i>
	Oropharynx	52	31%	50	51%	<i>&lt;0.001</i>	38	54%	35	50%	<i>0.612</i>
	Primitif inconnu	8	5%	4	4%	<i>0.786</i>	2	3%	4	6%	<i>0.404</i>
<b>Classification TNM initiale (7th UICC)</b>	Stade I	7	4%	7	7%	<i>0.189</i>	2	3%	5	7%	<i>0.145</i>
	Stade II	23	14%	6	6%		8	11%	4	6%	
	Stade III	25	16%	18	19%		11	16%	12	17%	
	Stade IV	105	66%	66	68%		45	64%	49	70%	
<b>Statut p16</b>	Positif	5	3%	3	3%	<i>0.110</i>	3	4%	2	3%	<i>&lt;0.0001</i>
	Négatif	25	15%	57	59%		13	19%	41	59%	
	Manquant	135	82%	37	38%		54	77%	27	39%	
<b>Traitement du primitif</b>	Induction CT	42	25%	14	14%	<i>0.036</i>	19	27%	11	16%	<i>0.099</i>
	Chirurgie	57	33%	38	39%	<i>0.452</i>	21	30%	29	41%	<i>0.158</i>
	RT+/-CT	149	90%	70	72%	<i>&lt;0.001</i>	57	81%	54	77%	<i>0.532</i>
<b>Site de la rechute</b>	Locorégional	79	48%	41	43%	<i>0.419</i>	35	50%	31	44%	<i>0.505</i>
	Métastatique	86	52%	55	57%		35	50%	38	54%	
<b>Chimiothérapie de 1ère ligne</b>	Cisplatine	69	42%	41	42%	<i>0.943</i>	27	39%	32	46%	<i>0.392</i>
	Carboplatine	125	76%	77	79%	<i>0.500</i>	53	76%	55	79%	<i>0.687</i>
	Fluorouracile	130	79%	64	66%	<i>0.022</i>	55	79%	51	73%	<i>0.430</i>
<b>Réponse Objective Extreme</b>	Yes	64	39%	35	36%	<i>0.664</i>	27	39%	30	43%	<i>0.606</i>
	No	101	61%	62	64%		43	61%	40	57%	
<b>TTP1</b>	< 6 mois	88	53%	54	56%	<i>0.714</i>	40	57%	38	54%	<i>0.734</i>
	≥ 6 mois	77	47%	43	44%		30	43%	32	46%	
<b>Intervalle sans chimiothérapie</b>	< 3 mois	104	63%	65	67%	<i>0.516</i>	45	64%	43	61%	<i>0.726</i>
	≥ 3 mois	61	37%	32	33%		25	36%	27	39%	
<b>Entretien par Cetuximab</b>	Non	84	51%	66	68%	<i>0.025</i>	41	59%	42	60%	<i>0.910</i>
	< 3 mois	43	26%	17	18%		14	20%	15	21%	
	≥ 3 mois	38	23%	14	14%		15	21%	13	19%	
<b>Performance Status</b>	0-1	106	64%	45	46%	<i>0.008</i>	41	59%	39	56%	<i>0.733</i>
	2-4	48	29%	37	38%		29	41%	31	44%	
	Manquant	11	7%	15	16%						

Tableau 3 Caractéristiques initiales de la population globale et de la population appariée sur les score de propension. Abréviations : PC=Paclitaxel + cetuximab, P=Paclitaxel seul, CT=Chimiothérapie, RT=Radiothérapie, TTP1=Time to progression= Délai jusqu'à progression sous EXTREME.

### *Scores de propension*

Nous avons utilisé les covariables qui étaient significativement associées à l'utilisation de PC ( $p < 0,05$ ) dans l'analyse multivariée, à savoir la localisation oropharyngée, la RT-CT, l'entretien par cetuximab et le PS, auxquelles nous avons ajouté le TTP1, pour lequel un impact pronostique a été trouvé sur la SG (voir ci-dessous), pour calculer les scores de propension. Le site n'a pas été pris en compte pour le calcul du score de propension car le choix du traitement par PC ou P était fortement lié aux habitudes de chaque centre. Les patients ont ensuite été appariés sur ces scores de propension (sur la base d'un *calliper* de 0,50 des cotes logarithmiques du score de propension). Le modèle présentait une capacité de discrimination acceptable, avec une surface sous la courbe égale à 0,7336 (**Figure 2**) et un bon étalonnage, avec une valeur de  $p$  pour le test de qualité d'ajustement Hosmer-Lemeshow égale à 0,9199.



*Figure Courbe ROC du modèle de l'appariement sur les score de propension. AUC=Area under the curve= Aire sous la courbe=0,7336. Test de Hosmer-Lemeshow :  $p=0,9199$*

Dans la population appariée ( $n = 140$ , 70 dans chaque groupe), les caractéristiques initiales ne différaient pas entre les groupes PC et P seuls, à l'exception du site de prise en charge et du statut P16.

### *Survie sans progression*

Un total de 253 événements SSP (96,6%, 159/165 et 94/97 chez les patients traités respectivement par PC et P) ont été observés. Les médianes de SSP étaient de 2,9 mois [IC95% 2,8-3,0] et 2,5 mois [2,2-2,7], respectivement dans les groupes PC et P, HR = 0,770 [0,596-0,996];  $p = 0,046$  (**Figure 3A**). Dans la population appariée, les médianes de SSP étaient de 2,8 mois [IC95% 2,5-3,0] et 2,4 mois [2,1-2,7], respectivement dans les groupes PC et P et le HR était de 0,704 [0,498-0,994],  $p = 0,046$ , en faveur de l'association PC (**Figure 3B**).

Les covariables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée : localisation de la tumeur primitive, entretien par cetuximab, ISC, TTP1, PS, chimiothérapie de deuxième intention et âge. Un traitement par PC et un PS de 0 à 1 étaient associés à une meilleure SSP ( $p = 0,021$  et  $p = 0,001$ ) (**Tableau 2**).

### *Survie globale*

Le décès est survenu chez 230 des 262 patients (87,8%), 145/165 (87,9%) dans le groupe PC contre 85/97 (87,6%), dans le groupe P. La SG médiane était de 5,5 mois [4,4-6,9] dans le groupe PC contre 4,2 mois [3,4-4,8] dans le groupe P. La médiane de SG n'était pas significativement plus longue dans le groupe PC en analyse univariée, HR = 0,774 [0,590-1,015];  $p = 0,064$  (**Figure 4A**). Dans la population appariée, la SG médiane était de 5,4 mois [4,1-6,7] dans le groupe PC contre 4,1 mois [3,2-4,7] dans le groupe P, la probabilité de décéder était de 0,675 [0,463-0,984];  $p = 0,041$  en faveur de PC (**Figure 4B**).

Les covariables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée : localisation de la tumeur primitive, entretien par cetuximab, ISC, TTP1, PS, chimiothérapie de deuxième ligne et réponse à EXTREME. Dans l'analyse multivariée, le traitement par PC, le TTP1  $\geq$  à 6 mois et le PS 0-1 étaient associés à une meilleure SG ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,032$  et  $p < 0,0001$ , respectivement) (**Tableau 4**).

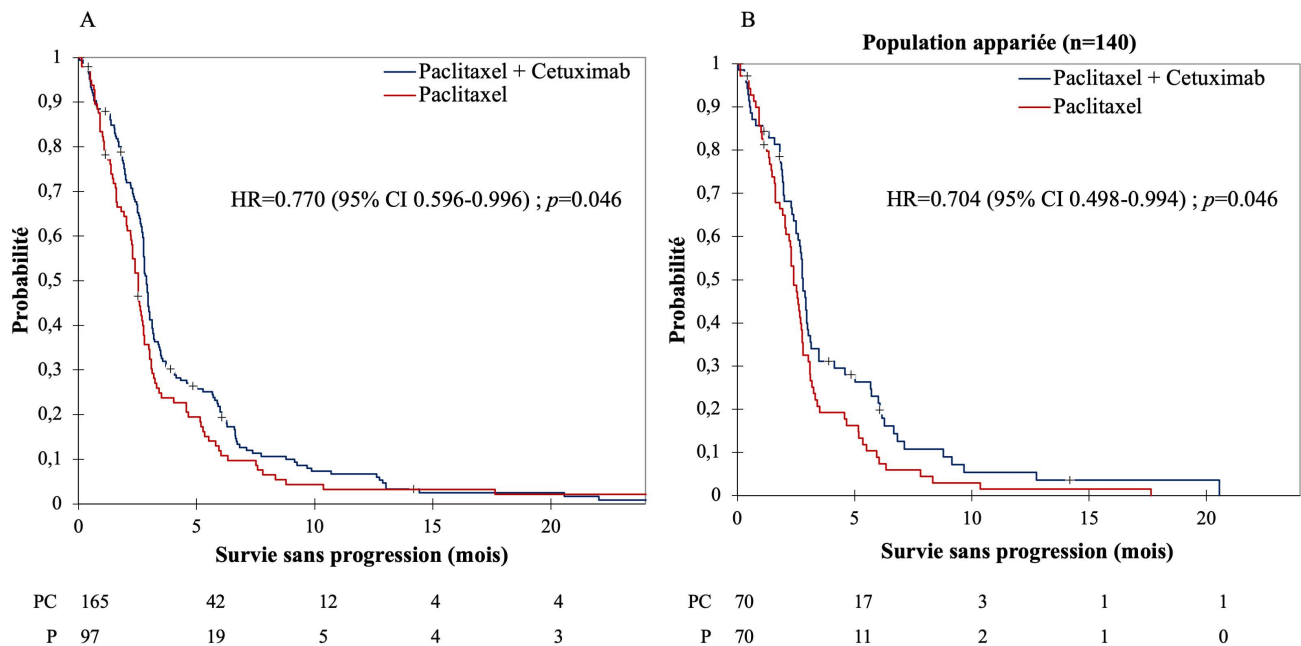


Figure 3 Courbes de survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier dans la population globale (A) et dans la population appariée (B)

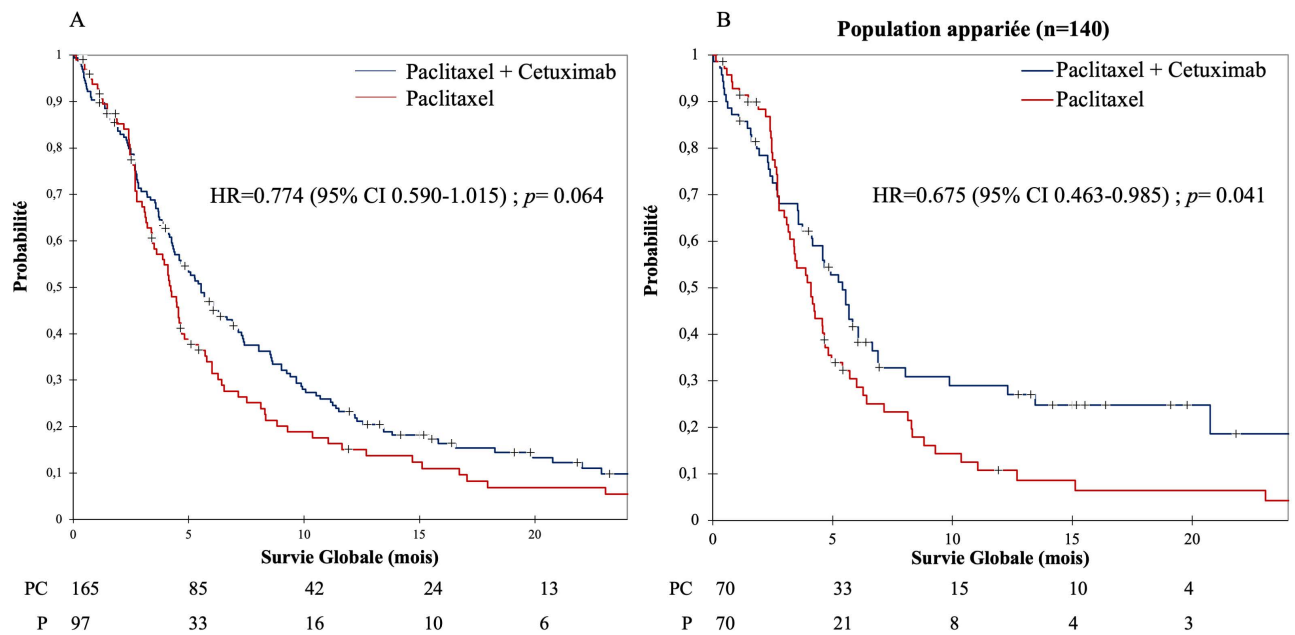


Figure 4 Courbes de survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier dans la population globale (A) et dans la population appariée (B)

	SSP		SG	
	HR [IC95%] UV / MV	p-value UV / MV	HR [IC95%] UV / MV	p-value UV / MV
Paclitaxel + Cetuximab vs. Paclitaxel	0.77 [0.60-0.99] / 0.71 [0.53-0.95]	<b>0.046 / 0.021</b>	0.77 [0.59-1.01] / 0.71 [0.52-0.98]	<b>0.064 / 0.037</b>
Homme vs. Femme	1.14 [0.81-1.60] / NP	0.460 / NP	0.89 [0.61-1.28] / NP	0.520 / NP
P16+ vs. P16-	0.74 [0.32-1.74] / NP	0.497 / NP	0.81 [0.35-1.91] / NP	0.638 / NP
Chimiothérapie d'induction Oui vs. Non	1.08 [0.80-1.46] / NP	0.611 / NP	1.01 [0.73-1.39] / NP	0.958 / NP
Chirurgie Oui vs. Non	1.05 [0.81-1.36] / NP	0.701 / NP	1.07 [0.82-1.40] / NP	0.623 / NP
RCT Oui vs. Non	1.12 [0.66-1.28] / NP	0.606 / NP	0.92 [0.64-1.33] / NP	0.676 / NP
Age ≥ 65 ans vs. < 65 ans	0.81 [0.63-1.05] / 0.78 [0.59-1.03]	0.112 / 0.084	1.04 [0.80-1.37] / NP	0.750 / NP
<b>Localisation</b>				
Cavité orale	1.21 [0.91-1.62] / 1.62 [0.81-3.23]	0.191 / 0.173	1.35 [0.98-1.80] / 1.28 [0.64-2.57]	0.070 / 0.491
Hypopharynx	0.63 [0.46-0.86] / 1.02 [0.50-2.01]	<b>0.004 / 0.959</b>	0.67 [0.48-0.93] / 0.74 [0.36-1.54]	<b>0.018 / 0.418</b>
Larynx	0.85 [0.60-1.20] / 1.20 [0.57-2.52]	0.348 / 0.627	0.89 [0.61-1.28] / 0.94 [0.44-2.02]	0.523 / 0.872
Oropharynx	1.49 [1.15-1.93] / 1.65 [0.83-3.29]	<b>0.003 / 0.153</b>	1.18 [0.89-1.55] / 1.01 [0.51-2.01]	0.239 / 0.975
Primitif inconnu	0.71 [0.38-1.34] / NP	0.292 / NP	1.01 [0.54-1.91] / NP	0.972 / NP
Locorégional vs. Métastatique	1.13 [0.88-1.44] / NP	0.350 / NP	1.17 [0.90-1.52] / 1.12 [0.84-1.51]	0.244 / NP
TTP1 < 6 mois vs. ≥ 6 mois	1.46 [1.14-1.88] / 1.47 [0.99-2.20]	<b>0.003 / 0.058</b>	1.63 [1.25-2.13] / 1.60 [1.04-2.46]	<b>0.0003 / 0.032</b>
EXTREME RO vs. Non-RO	0.87 [0.67-1.30] / NP	0.298 / NP	0.76 [0.58-1.00] / 0.95 [0.66-1.35]	<b>0.047 / 0.759</b>
Entretien par cetuximab Oui vs. Non	0.70 [0.55-0.91] / 1.01 [0.66-1.54]	<b>0.008 / 0.957</b>	0.80 [0.61-1.04] / 0.84 [0.54-1.29]	<b>0.004 / 0.418</b>
ISC < 3 mois vs. ≥ 3 mois	1.31 [1.01-1.70] / 1.11 [0.69-1.79]	<b>0.043 / 0.680</b>	1.51 [1.14-1.99] / 0.89 [0.54-1.46]	<b>0.004 / 0.634</b>
Entretien < 3 mois vs. ≥ 3 mois	1.05 [0.71-1.54] / NP	0.806 / NP	1.00 [0.66-1.50] / NP	0.989 / NP
WHO PS 2-4 vs. 0-1	1.55 [1.18-2.04] / 1.61 [1.21-2.14]	<b>0.002 / 0.001</b>	1.89 [1.42-2.51] / 1.89 [1.40-2.55]	<b>&lt;0.0001 / &lt;0.0001</b>

*Tableau 4 Analyse uni et multivariée pour la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) en utilisant le modèle de Cox, incluant la localisation de la tumeur primitive, le temps jusqu'à progression sous chimiothérapie de première ligne de type EXTREME (TTP1), l'entretien par cetuximab, la chimiothérapie de deuxième ligne, le statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé (WHO PS), âge pour SSP, réponse objective à EXTREME pour SG. Abréviations: UV=analyse univariée, MV=analyse multivariée, IC 95%=intervalle de confiance à 95%, NR=non réalisé, HR=rapports de risque, RCT=radiothérapie +/- chimiothérapie, WHO PS=Statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé, RO=Réponse objective.*

### Taux de réponse

Dans le groupe PC, 27 des 165 patients (16,4%) ont obtenu une réponse objective (RO) dont 2 patients avec une réponse complète contre 6 sur 97 (6,2%), et aucune réponse complète dans le groupe P (Odds Ratio = 2,97 [1,18- 7,47];  $p = 0,021$ ). Cependant, les taux de contrôle de la maladie (c.-à-d. RO et maladie stable) ne différaient pas significativement entre les deux groupes avec 32% et 24% dans les groupes PC et P, respectivement ( $p = 0,147$ ). Chez les patients qui ont obtenu une réponse objective, la durée médiane de réponse était de 7,7 mois [6,7-12,8] pour l'association PC et 5,5 mois [5,1-17,6] pour P seul (test du log-rank,  $p = 0,391$ ).



Dans la population appariée, il n'y avait pas de différence significative entre le taux de réponse des 2 groupes avec respectivement 11,4% et 8,6% pour PC et P, OR = 1,376 [0,451-4,196];  $p = 0,576$ .

### *Tolérance*

Les données de tolérance étaient disponibles pour 148 patients du groupe PC et 89 patients du groupe P. Les principales toxicités observées sont résumées dans le **tableau 5**.

	Paclitaxel et cetuximab (n=148)		Paclitaxel (n=89)	
	Tous grades	Grades 3-5	Tous grades	Grades 3-5
Anémie	70%	11%	29%	7%
Neutropénie	37%	20%	16%	7%
Neutropénie fébrile	4%	4%	0%	0%
Thrombocytopenie	8%	0%	7%	0%
Neuropathie sensitive	35%	4%	33%	3%
Asthénie	66%	-	66%	-
Diarrhées	14%	0%	6%	0%
Nausées	22%	0%	3%	0%
Augmentation des transaminases	6%	1%	1%	0%
Folliculite	56%	5%	-	-
Xérose cutanée	33%	0%	-	-
Prurit	8%	0%	2%	0%
Fissures digitales	26%	0%	1%	0%
Hypocalcémie	13%	1%	-	-
Hypomagnésémie	44%	7%	1%	0%

*Tableau 5 Tolérance*

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour toxicité était similaire dans les deux groupes: 9,7% et 12,1% dans le groupe PC et P, respectivement,  $p = 0,672$ .

### *Facteurs prédictifs d'efficacité*

Nous avons ensuite recherché des facteurs cliniques prédictifs de l'efficacité de l'association PC dans l'ensemble de la population. Il n'y avait pas de différence significative de SG entre PC et P seul en ce qui concerne les facteurs suivants : le sexe, l'âge, la localisation de la tumeur primitive, le site de récurrence, la réponse sous EXTREME, l'entretien par cetuximab et l'ISC,  $p > 0,05$ . Les patients qui ont eu un entretien par cetuximab pendant plus de 3 mois étaient plus susceptibles de bénéficier de l'association. La probabilité de décès avec PC vs P était de 0,397 [0,204-0,774];  $p = 0,007$ , alors qu'elle était de 1,126 [0,570-2,223];  $p = 0,733$ , pour les patients ayant reçu un entretien par cetuximab pendant moins de 3 mois. La valeur de  $p$  pour l'interaction était de 0,033, indiquant une différence significative de l'effet sur la SG de la durée de l'entretien et de la chimiothérapie. Pour les patients avec un TTP1  $\geq 6$  mois et un ISC  $\geq 3$  mois, la médiane de SG était plus élevée avec PC qu'avec P alors qu'il n'y avait pas de différence significative pour les patients avec un TTP1  $< 6$  mois ou un ISC  $< 3$  mois.

La valeur de  $p$  pour le test d'interaction était de 0,216 pour le TTP1 et de 0,146 pour l'ISC, il n'y avait donc pas de différence significative de l'effet sur la SG entre TTP1 ou l'ISC et la chimiothérapie. En ce qui concerne la SSP, les patients atteints de cancer de l'hypopharynx étaient moins susceptibles de bénéficier de la poursuite du cetuximab par rapport à ceux dont le primitif venait d'autres localisations, Le HR pour la progression était de 1,833 [0,959-3,506],  $p = 0,067$ , dans le groupe PC contre P seul, la valeur de  $p$  pour l'interaction était de 0,002. Les patients avec PS de 0 à 1 avaient un meilleur pronostic que ceux ayant un PS de 2 à 4 (cf. ci-dessus), mais il n'y avait pas de différence de SG entre PC et P seul ( $p = 0,251$ ). Au contraire, les patients ayant un PS de 2 à 4 avaient une meilleure SG (HR = 0,566 [0,359-0,894],  $p = 0,015$ ) et SSP (HR = 0,467, [0,298-0,730];  $p = 0,001$ ) avec PC qu'avec P, mais les valeurs de  $p$  pour l'interaction n'étaient pas significatives,  $p = 0,260$  et  $p = 0,069$ . Tous les résultats sont résumés dans les Forest plot (**Figure 5 et 6**).

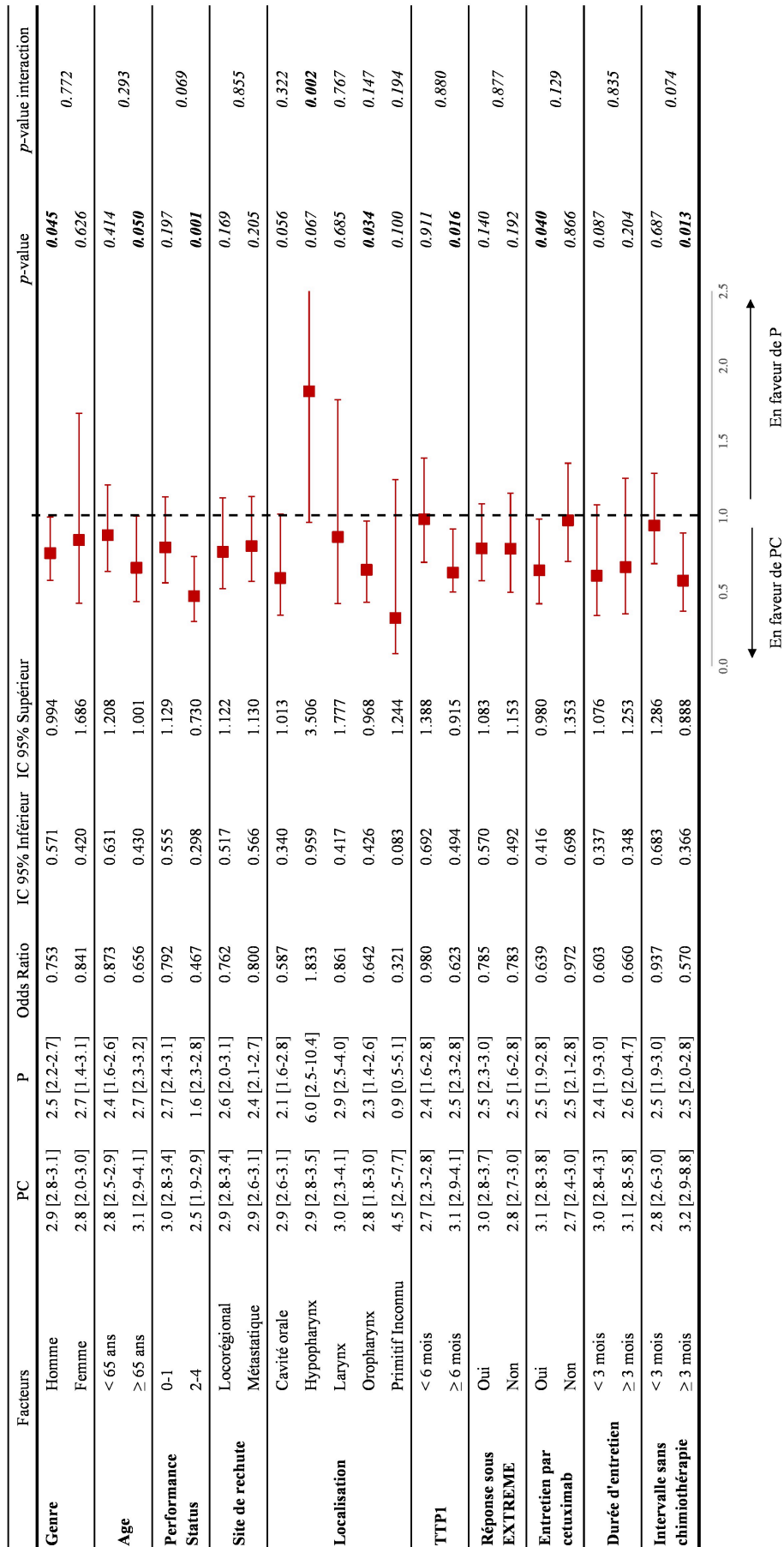


Figure 5 Analyse en sous-groupe: Forest Plot pour la survie globale. Abréviations: PC=Paclitaxel + cetuximab, P=Paclitaxel, IC95%= Intervalle de confiance à 95%.

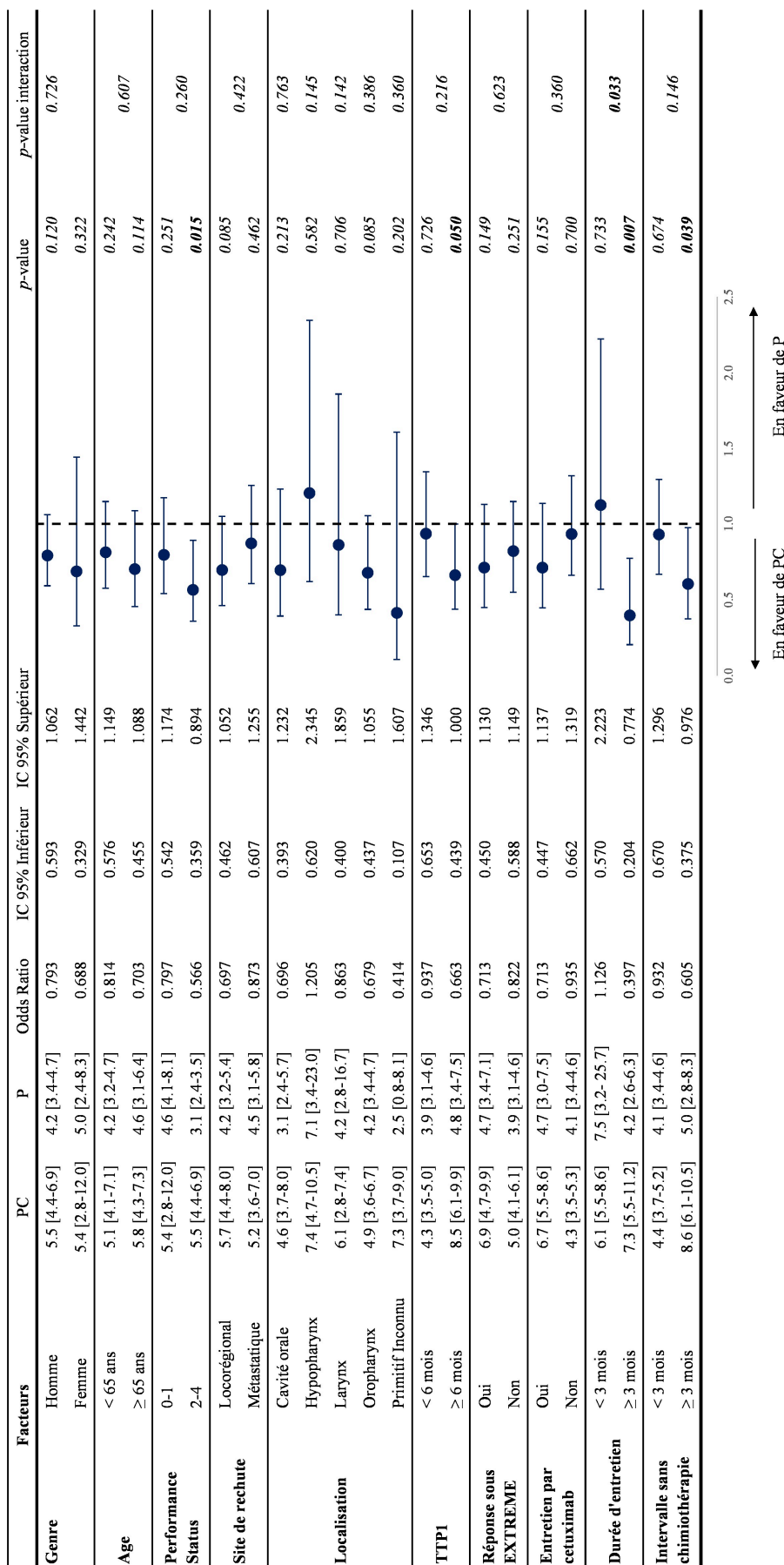


Figure 6 Analyse en sous-groupe: Forest Plot pour la survie sans progression. Abréviations: PC=Paclitaxel + cetuximab, P=Paclitaxel, IC95%= Intervalle de confiance à 95%.

Les courbes Kaplan-Meier montrant la survie globale dans les deux groupes sont présentées dans la **figure 7** pour le TTP1, le PS, la durée d'entretien par cetuximab et l'ISC.

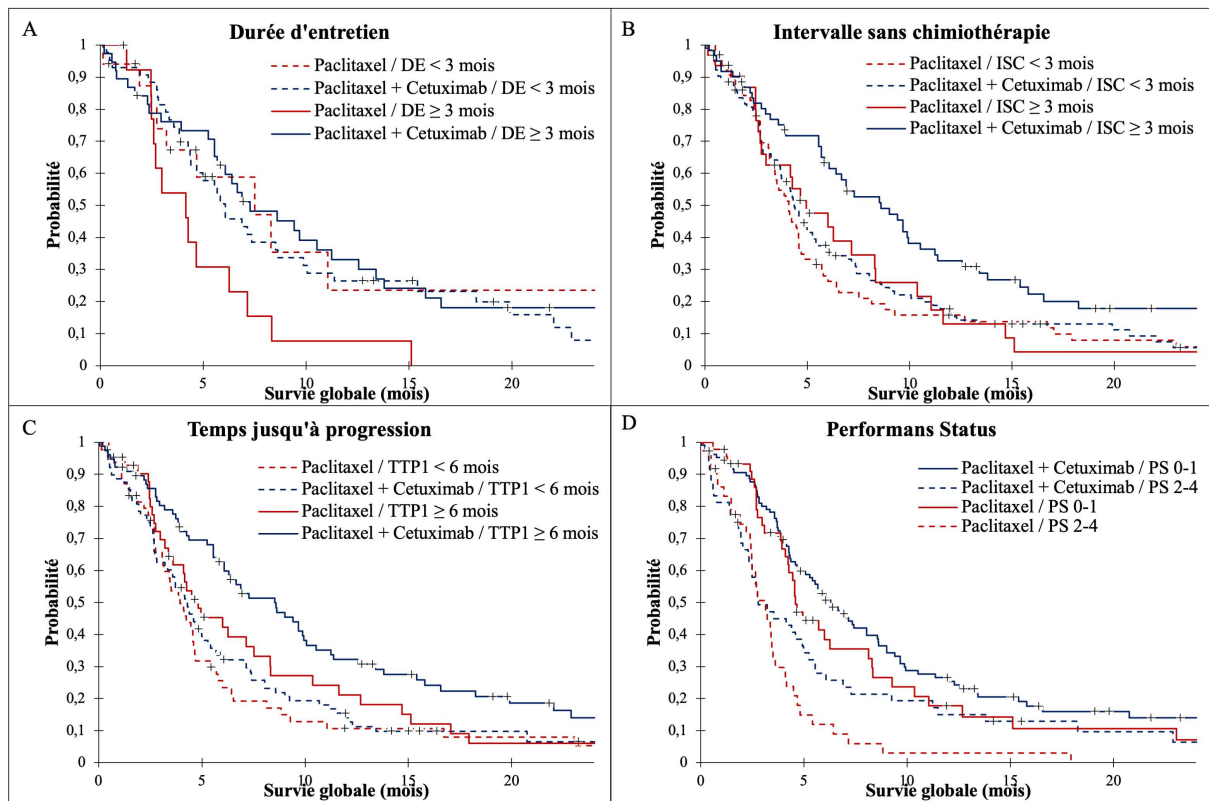


Figure 77 Courbes de survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction de la durée d'entretien par cetuximab (A), de l'intervalle libre sans chimiothérapie (B), du temps jusqu'à progression obtenue avec la première ligne de chimiothérapie par EXTREME (C) du Performance Status de l'OMS (D). Abréviations: DE= durée d'entretien par cetuximab, TTP1=Time to progression=temps jusqu'à progression, ISC=Intervalle libre sans chimiothérapie, PS=Performance status.

Nous avons ensuite cherché des facteurs prédictifs de réponse à la poursuite du cetuximab en utilisant un modèle de régression logistique. Le sexe masculin, l'âge < 65 ans, les patients non-répondeurs à EXTREME, ceux ayant un TTP1 < 6 mois ou un ISC < 3 mois étaient plus susceptibles d'avoir une réponse objective avec PC qu'avec P seul ( $p < 0,05$ ). Cependant, nous n'avons trouvé aucun facteur prédictif de réponse significatif, la valeur de  $p$  pour l'interaction étant toujours  $> 0,05$  (Figure 8).

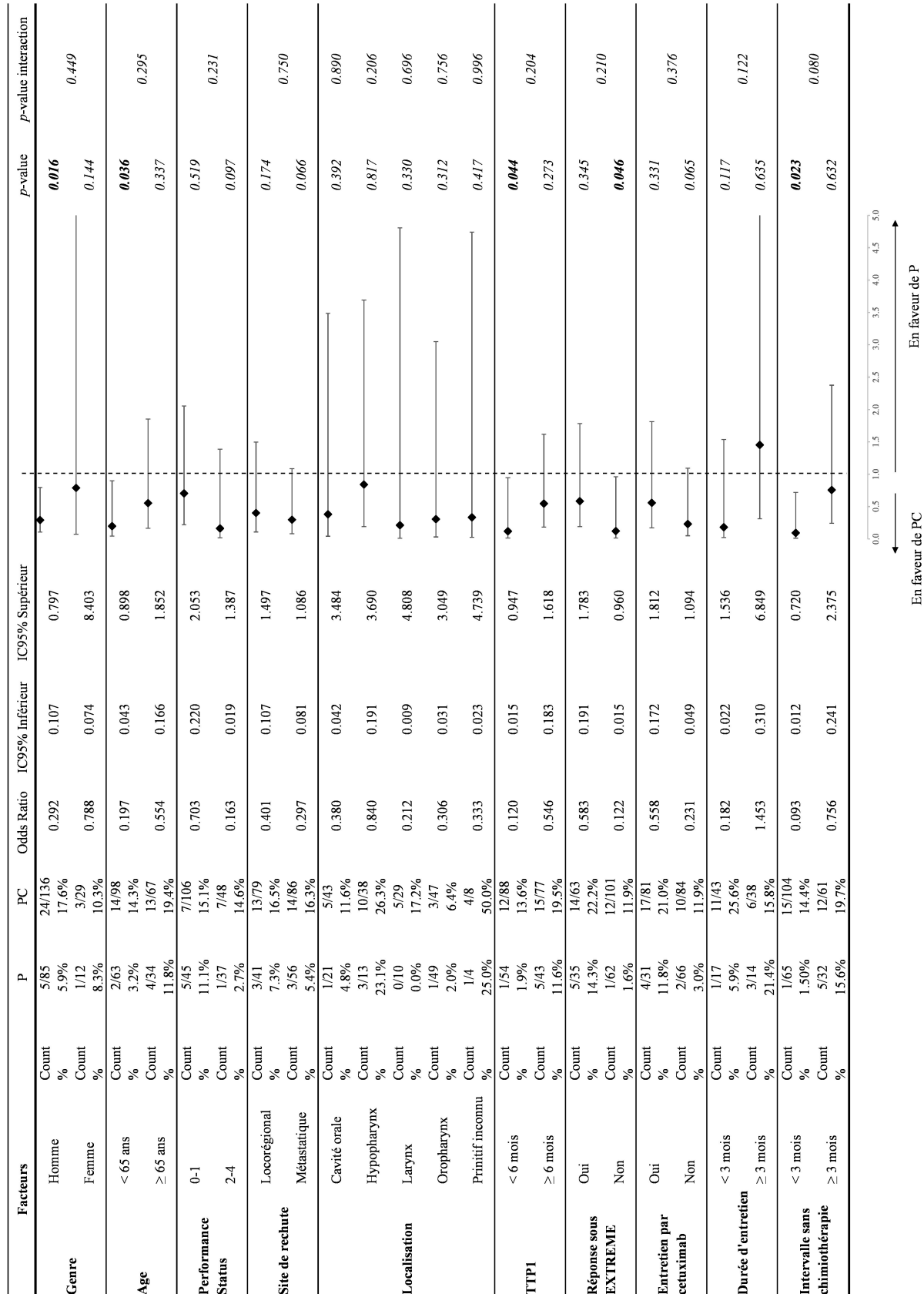


Figure 8 Analyse en sous-groupe: Forest Plot pour la réponse objective. Abréviations: PC=Paclitaxel + cetuximab, P=Paclitaxel, IC95%= Intervalle de confiance à 95%

## DISCUSSION

Nous avons évalué le devenir des patients atteints de CETEC en R/M qui ont reçu paclitaxel +/- cetuximab suite à une progression après une chimiothérapie de type EXTREME dans une large cohorte rétrospective multicentrique. La combinaison par PC a été associée à une SSP et une SG plus longue que la monothérapie par P ainsi qu'à un taux de réponse plus important, dans l'analyse multivariée. Nos résultats doivent être interprétés avec les limites de la conception de l'étude. Premièrement, la nature rétrospective de cette enquête introduit par nature un biais de sélection. Nous avons tenté de minimiser cela avec une analyse basée sur le score de propension. Bien que l'appariement grâce aux score de propension puisse être efficace pour minimiser l'impact des facteurs de confusion observables, il peut ne pas aborder les facteurs de confusion non observables qui pourraient influencer sur la survie.

Néanmoins, le bénéfice observé était faible avec une amélioration de 0,4 mois et 1,3 mois de la médiane de SSP et de SG. Dans l'analyse exploratoire, nous avons constaté que les patients qui avaient un TTP1  $\geq$  6 mois et une durée d'entretien par cetuximab  $\geq$  3 mois pouvaient bénéficier de la poursuite du cetuximab en association avec P. La durée de l'entretien était le seul facteur prédictif de survie pour l'entretien du cetuximab. Nous avons émis l'hypothèse que les patients ayant été sensible au cetuximab en première ligne pourraient également bénéficier du maintien de la pression thérapeutique sur l'EGFR, voire que l'arrêt de cette dernière pourrait même être délétère. Le fait que les patients en mauvais état général puissent bénéficier davantage de l'association peut s'expliquer en partie par le taux de réponse 2,6 fois plus élevé. La toxicité était conforme aux attentes et tout à fait gérable en pratique clinique.

À notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte évaluant l'association PC et la première à étudier la poursuite du cetuximab au-delà de la première ligne.

Les médianes de SSP, de SG et les taux réponse étaient significativement inférieurs à ceux des études ayant déjà étudié cette association(8–11). Cependant, dans les publications d'Enokida et al. et Hitt et al., tous les patients ont été traités en première intention et aucun patient n'a déjà été exposé au cetuximab au préalable(8,9), ce qui pourrait expliquer la différence. Dans les deux études rétrospectives publiées par Péron et Fayette, les patients pouvaient être traités en première ou en deuxième ligne et la quasi-totalité des patients n'avaient jamais reçu le cetuximab. Le paclitaxel pouvait également avoir été associé à d'autres traitements tels que le carboplatine(5,10), ce qui rend la comparaison avec notre étude difficile en termes d'efficacité. Dans le bras P + placebo de l'essai de phase II BERIL-1 et dans notre étude, la SSP médiane était similaire (3,5 mois [2,2-3,7]). La SG médiane et le taux de réponse étaient légèrement plus élevés: 6,5 mois [5,3-8,8] et 14%, mais les patients ont été sélectionnés pour la phase II

(PS 0-1)(13) et le PS est connu pour être un facteur pronostique majeur, ce qui est d'ailleurs confirmé dans notre étude.

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (ICI) deviennent de plus en plus importants dans la prise en charge des CETEC en R/M. Le nivolumab et le pembrolizumab, deux inhibiteurs de la mort cellulaire programmée 1 (PD-1), sont devenus deux nouvelles options pour les patients qui ont progressé après EXTREME, permettant une amélioration de la SG et du taux de réponse en comparaison à la chimiothérapie au choix de l'investigateur, que ce soit le docétaxel, le méthotrexate ou le cetuximab en monothérapie(14,15). Plus récemment, l'étude Keynote 048 a montré que l'immunothérapie en première ligne par pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine offrait une meilleure SG que le régime EXTREME(16). Cependant, la plupart des patients connaîtront une progression après immunothérapie +/- chimiothérapie et la question du traitement ultérieur reste non résolue et celle de la séquence thérapeutique commence à émerger. Certaines études récentes suggèrent que la chimiothérapie après immunothérapie est plus efficace dans les cancers du poumon(17) et HNSCC(18), ces derniers ayant des taux de réponse objectifs allant jusqu'à 30%, soit bien au-dessus des cohortes historiques en tant que troisième ou quatrième ligne de traitement. En conclusion, notre étude suggère que la poursuite du cetuximab associé au paclitaxel au-delà d'une première ligne de type EXTREME pourrait offrir un bénéfice modéré mais significatif pour des patients sélectionnés. Bien que l'immunothérapie soit devenue le nouveau standard thérapeutique en deuxième ligne et qu'elle le deviendra probablement en première ligne, la plupart des patients connaîtront une progression et certains auront besoin d'une ligne ultérieure. L'association PC pourrait alors être une option intéressante pour ces patients.



## Bibliographie

1. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008 May;371(9625):1695–709.
2. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab As a Single Agent in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jun;25(16):2171–7.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
4. Grau J José, Caballero M, Verger E, Monzó M, Blanch J luís. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2009 Jan;129(11):1294–9.
5. Fayette J, Montella A, Chabaud S, Bachelot T, Pommier P, Girodet D, et al. Paclitaxel is effective in relapsed head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study of 66 patients at a single institution: *Anticancer Drugs*. 2010 Jun;21(5):553–8.
6. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 May;16(5):479–90.
7. Rose WC. Therapeutic Synergy of Oral Taxane BMS-275183 and Cetuximab versus Human Tumor Xenografts. *Clin Cancer Res*. 2004 Nov 1;10(21):7413–7.
8. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):1016–22.
9. Enokida T, Okano S, Fujisawa T, Ueda Y, Uozumi S, Tahara M. Paclitaxel Plus Cetuximab as 1st Line Chemotherapy in Platinum-Based Chemoradiotherapy-Refractory Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol*. 2018 Aug 27;8:339.

10. Péron J, Ceruse P, Lavergne E, Buiret G, Pham B-N, Chabaud S, et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: *Anticancer Drugs*. 2012 May;1.
11. Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI, Sáez MI, Quero C, Navarro V, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2013 Feb;49(2):182–5.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
13. Soulières D, Faivre S, Mesía R, Remenár É, Li S-H, Karpenko A, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):323–35.
14. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
15. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018 Jul;119(2):153–9.
16. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G Jr, et al. LBA8\_PRKEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2019 Sep 18];29(mdy424.045). Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.045>
17. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn M-J, Park K, Sun J-M. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Jan;13(1):106–11.

18. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auperin A, Herrera-Gómez RG, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):6015–6015.

# 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.

