



HAL
open science

Concordance inter-observateur et apprentissage du score combiné positif (CPS) dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec le clone QR-1

Nicolas Ber

► **To cite this version:**

Nicolas Ber. Concordance inter-observateur et apprentissage du score combiné positif (CPS) dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec le clone QR-1. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04361310

HAL Id: dumas-04361310

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04361310>

Submitted on 22 Dec 2023

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**CONCORDANCE INTER-OBSERVATEUR ET APPRENTISSAGE DU
SCORE COMBINÉ POSITIF (CPS) DANS LES CARCINOMES
ÉPIDERMOÏDES DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES
AVEC LE CLONE QR-1**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ANATOMIE ET CYTOLOGIES PATHOLOGIQUES

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 27/10/2023

Par M. Nicolas BER

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Séverine VALMARY DEGANO

Membres :

Mme le Pr Mireille MOUSSEAU

M. le Dr Hugo GIL (directeur de thèse)

M. le Dr Christol FABRE

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

REMERCIEMENTS

Aux patients inclus dans l'étude et à leurs familles.

À notre Maître et Présidente de jury,

Madame la Professeure Séverine VALMARY-DÉGANO.

Je vous remercie grandement d'avoir accepté de présider ce jury,
ainsi que pour la qualité de vos enseignements et votre implication
dans la formation des internes.

À Madame la Professeure Mireille MOUSSEAU.

J'ai été touché par l'honneur que vous me faites
d'avoir accepté d'être dans mon jury.

À Monsieur le Docteur Christol FABRE.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury et de
l'intérêt que vous portez à mon travail.
Merci encore de l'aide que vous m'avez apporté quant
à l'analyse de la cohorte.

À Monsieur le Docteur Hugo GIL.

Je vous remercie de m'avoir proposé un sujet
de thèse aussi passionnant.

Merci pour ce temps passé à lire ces
immunohistochimies.

Merci pour les précieuses corrections apportées
à ce travail.

Merci pour la formation dispensée en
Pathologie ORL et dermatopathologie.

À notre cheffe de service,

Madame la Professeure Nathalie STURM.

Merci pour le cadre proposé dans votre service tout au long de mon internat.

Et merci pour vos nombreux enseignements, en pathologie
hépatique et endocrinienne.

Merci à toute l'équipe du SACP

du CHU Grenoble-Alpes,

sans qui rien de tout cela ne serait possible.

À tous les médecins présents aux SACP

du CHU Grenoble-Alpes durant mon internat,

Dr Eleni NIKA, Dr Marie-Hélène LAVERRIÈRE,

Dr Jean BOUTONNAT, Dr Diane GIOVANNINI

Dr Catherine MEILHAC FOURNIER,

Dr Olivier STEPHANOV, Dr Romane SIEST

Pr Hervé SARTELET, Dr Pierre DAL COL

Dr Nathalie CHIQUET, Dr Alexia APOSTOLOU

Dr Julie MONDET, Dr Anne Mc LEER

Dr Aurélie CUYPERS, Dr Camille EMPROU

Merci pour l'ensemble de la formation dispensée.

Aux médecins présents au SACP

du CH Métropole-Savoie

Dr Geneviève HERVE, Dr Jean-Jacques ROUX

Dr Anna GERBE, Dr Lisa MALOBERTI

Dr Pierre POCACHARD, Dr Adeline BAILLY

Dr Claire ARBAUD, Dr Adina PETCU

Aux médecins du DACP de l'institut Paoli-Calmette
Pr Luc XERRI, Pr Emmanuel CHARAFE
Dr Lenaïg MESCAM, Dr Maria PACENCIA
Dr Florian PESCE, Dr Florat POIZAT,
Dr Marie HEINISH, Dr Thomas CANDAU
ainsi qu'à toute l'équipe technique du service,
merci pour votre accueil et l'excellent semestre passé à vos côtés.

Au service de médecine nucléaire
de l'hôpital Métropole-Savoie
Dr Pierre-Yves BRARD, Dr Anne JOUBERT
Dr Jean-Cyril BOURRE, Dr Raphaëlle ANDREANI
Dr Benjamin DUBOIS

À tous mes co-internes :
À Rami, Romane, Ayman, Aurélien, Williamson,
Vitou, Amal, Mohammed, Lujaine, Elsa,
Mathilde, Sylvain, Thomas, Raphaëlle,
Natacha, Mona, Geoffroy, Anouk, Jérémie,
Seda, Jéromine, Mariana, Latimad, Mehdi
qui avez rendu mon internat si agréable.

À ma famille et mes parents,
qui m'auront soutenu
tout au long de mes études.

À tous mes amis.

À Maureen
À Charlotte
À Ava

SOMMAIRE

Lexique-liste des abréviations utilisées	15
I- Introduction	16
I.1 Épidémiologie, histologie, traitements et pronostic des cancers des VADS	16
<i>I.1.a Épidémiologie et histologie</i>	16
<i>I.1.b Arsenal thérapeutique et indications dans les cancers des VADS</i>	20
<i>I.1.c Stades et pronostics</i>	23
I.2 Immunothérapie anti-PD-1/PD-L1	27
<i>I.2.a Physiopathologie et utilisations thérapeutiques dans les carcinomes épidermoïdes des VADS</i>	27
<i>I.2.b Études « Keynote 12 », « Checkmate 141 », « Keynote 40 » et « Keynote 48 », quels bénéfices ?</i>	30
I.3 Biomarqueurs de réponse à l’immunothérapie anti-PD-1/PD-L1	35
<i>I.3.a Méthodes de scoring de l’immunohistochimie anti-PD-L1</i>	35
<i>I.3.b Autres biomarqueurs</i>	38
<i>I.3.c Évaluation de l’expression du PD-L1 par CPS et difficultés pratiques</i>	41
<i>I.3.d Concordance inter-observateurs et positivité des immunohistochimies anti-PD-L1 dans les carcinomes épidermoïdes des VADS</i>	46
<i>I.3.e Différents clones de l’anticorps anti-PD-L1</i>	48
II- Résumé	50
III- Matériel et méthodes	52
III.1 Constitution de la cohorte	52
III.2 Immunohistochimie	54
<i>III.2.a Clone, automate et techniques dans le service d’anatomie et cytologie pathologiques du CHUGA</i>	54

<i>III.2.b Lecture des lames et interprétation du score CPS</i>	54
<i>III.2.c Analyses statistiques</i>	56
IV- Résultats	58
IV.1 Analyse de cohorte et CPS	58
IV.2 Étude de concordance inter-observateurs	60
V- Discussion	62
VI- Conclusion	66
Bibliographie	67
Serment d'Hippocrate	74

Tableaux :

Tableau 1 : Stadification de tous les cancers des VADS exceptés nasopharynx et oropharynx p16+. TNM classification of malignant tumours, 8 th édition. 2016.....	25
Tableau 2 : Score TC. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD.....	36
Tableau 3 : Evaluation du MEL score. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD	38
Tableau 4 : Score IC. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD.....	38
Tableau 5 : Concordance inter-observateurs dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 avec différents clones et différents cut-offs ⁽⁴⁸⁾	48
Tableau 6 : Interprétation du Kappa de Cohen ⁽⁵⁸⁾	57
Tableau 7 : Tableau de concordance inter-observateurs.....	61

Figures :

Figure 1 : Incidence et mortalité estimées des cancers dans le monde en 2020, The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory....	16
Figure 2 : Incidence et mortalité des cancers des VADS en France en 2020, The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory....	17
Figure 3 : Aspects morphologiques de carcinomes épidermoïdes	19
Figure 4 : Effets cellulaires de la liaison entre PD-1 et PD-L1 ⁽²²⁾	28
Figure 5 : Courbe de survie Kaplan Meier en fonction du score CPS, Immunothérapie vs traitement standard ⁽¹¹⁾	33
Figure 6 : Calcul du score TPS. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie. MSD.....	35
Figure 7 : Calcul du score CPS. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie. MSD.....	36
Figure 8 : Calcul du Mel score. Pilote, les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie. MSD.....	37
Figure 9 : Aspect immunohistochimique de marquage PD-L1 positif au niveau des cellules tumorales.....	42
Figure 10 : Aspect immunohistochimique de marquage PD-L1 positif au niveau du micro-environnement tumoral.....	43
Figure 11 : Aspect immunohistochimique de marquage PD-L1 au niveau d'une composante in situ.....	44
Figure 12 : Technique d'interprétation du CPS avec marquage focal. e-Spic ⁴ – test PD-L1 et score CPS : lecture et interprétation des lames numérisées.....	45
Figure 13 : Technique d'interprétation du CPS avec marquage hétérogène.e-Spic ⁴ – test PD-L1 et score CPS : lecture et interprétation des lames numérisées.....	45
Figure 14 : Proportion de patients présentant un CPS ≥ 1 , dans différentes études et avec différents clones ^(11, 20, 48)	47
Figure 15 : Diagramme flow chart.....	53

Figure 16 : Diagramme des différentes lectures effectuées par les pathologistes....	54
Figure 17 : Formule du Kappa de Cohen ⁽⁵⁷⁾	57
Figure 18 : Estimation de la survie par Kaplan Meier de la cohorte grenobloise, en fonction du score CPS et des traitements.....	59

Lexique-liste des abréviations utilisées

AC : Anticorps

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CE : Carcinome épidermoïde

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CHUGA : Centre hospitalo-universitaire Grenoble Alpes

CPS : Combined positive score

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EMA : European medicine agency

HR : Hazard Ratio

HPV : Human papillomavirus

LT : Lymphocyte T

OMS : Organisation mondiale de la santé

PD-1 : Programmed death 1

PD-L1 : Programmed death ligand 1

TPS : Tumor proportion score

UCNT : Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type

UICC : Union internationale contre le cancer

USFDA : United state food and drug administration

VADS : Voies aérodigestives supérieures

I- Introduction

I.1 Épidémiologie, histologie, traitements et pronostic des cancers des VADS

I.1.a Épidémiologie et histologie

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) comprennent les cancers de la cavité buccale et des lèvres, de l'oropharynx, du larynx, de l'hypopharynx, du nasopharynx, du nez et des sinus de la face. Ils figurent parmi les types de cancers les plus répandus dans le monde. Ils représentent la 7ème cause de cancer en termes d'incidence⁽¹⁾, se positionnant juste après les cancers colorectaux, du poumon, de la prostate, du sein, de l'estomac et du foie.

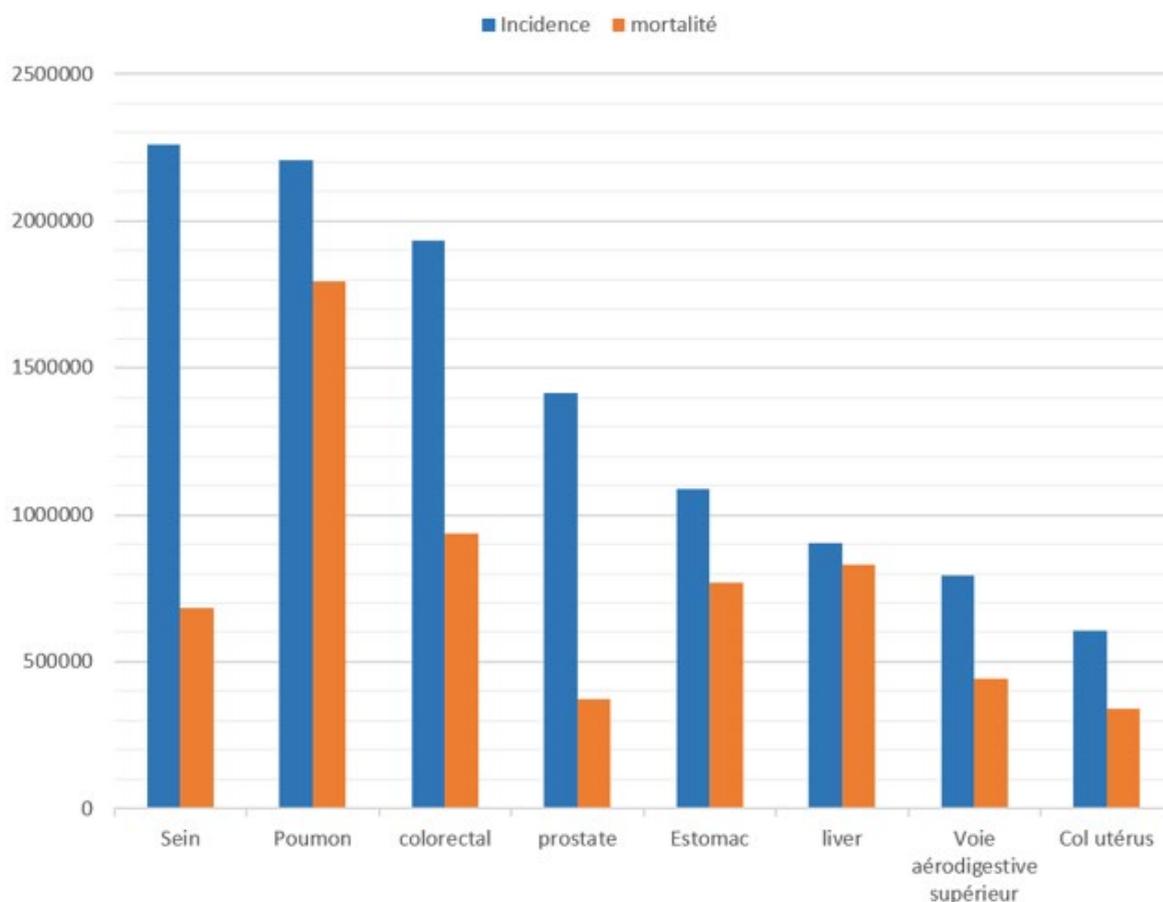


Figure 1 : incidence et mortalité estimée des cancers dans le monde en 2020

Source : The International Agency for Research on Cancer (IARC) <https://gco.iarc.fr/> consulté le 07/07/2023

Selon les statistiques les plus récentes de l’OMS et de l’international Agency for Research on Cancer, on estime à environ 794 094⁽¹⁾ le nombre de nouveaux cas de cancers des VADS à l’échelle mondiale en 2020.

En France, on recense 18 328⁽¹⁾ cas pour la même année. Ces chiffres soulignent l’ampleur du problème de santé posé par ces cancers.

En ce qui concerne la mortalité, les cancers des VADS représentent un défi majeur. En France, on dénombre 5 067⁽¹⁾ décès attribués à ces cancers en 2020. À l’échelle mondiale, ce chiffre s’élève à 444 347⁽¹⁾ décès pour la même année.

En termes de fréquence en France, les cancers des VADS se manifestent le plus souvent dans les localisations suivantes, classées par ordre croissant⁽¹⁾ : La cavité buccale, l’oropharynx, le larynx, l’hypopharynx et le nasopharynx.

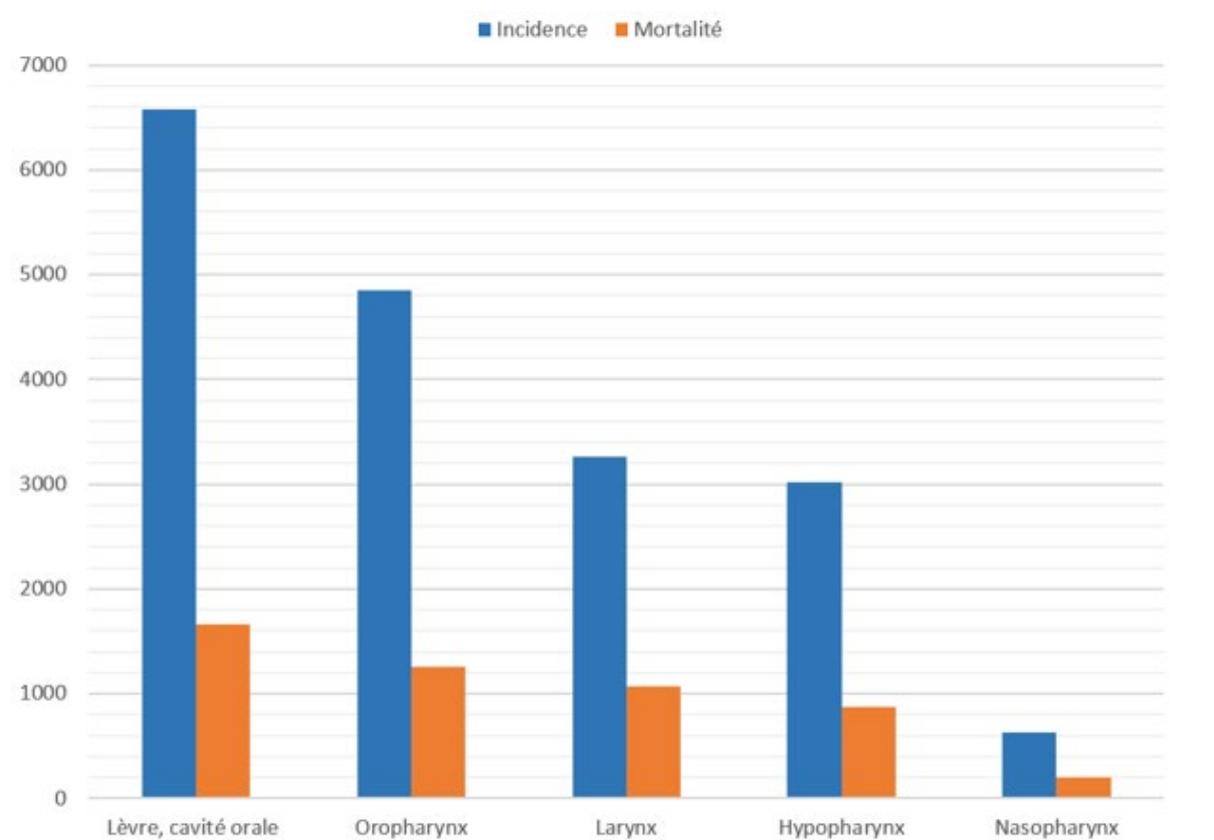


Figure 2 : Incidence et mortalité des cancers des VADS en France en 2020
source: The International Agency for Research on Cancer (IARC). <https://gco.iarc.fr/> consulté le 07/07/2023

Concernant le sex-ratio au sein des cancers des VADS, une tendance se dégage : les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes. Selon les données disponibles, le sex-ratio mondial est de 3,02⁽¹⁾, ce qui signifie que pour chaque femme atteinte d'un cancer des VADS, on compte environ trois hommes. En France, le sex-ratio est de 2,90⁽¹⁾, corroborant cette tendance observée à l'échelle mondiale.

Les principaux facteurs de risque des cancers des VADS sont le tabagisme, sous toutes ses formes et la consommation d'alcool. Concrètement, environ 90 % des cas de cancers des VADS surviennent chez des individus qui sont ou ont été fumeurs⁽²⁾. De manière indépendante, la consommation régulière et excessive d'alcool est également un facteur de risque reconnu. Ces deux facteurs de risque, tabac et alcool, ont également un effet synergique, augmentant conjointement le risque de développer ces cancers⁽²⁾. Ces facteurs de risque contribuent également à expliquer le sex-ratio observé⁽²⁾.

Le papillomavirus humain (HPV) est un virus sexuellement transmissible responsable de certains cancers des VADS. Particulièrement en localisation oropharyngée, où l'on estime que près de 80 %⁽²⁾ des cancers sont liés à une infection par HPV. Cette association est moins fréquente dans les autres localisations, où elle représente environ 20 %⁽²⁾ cas. Parmi l'ensemble des sous-types, HPV 16 est le plus couramment impliqué et est responsable d'environ 90 %⁽²⁾ des cas de cancers des VADS HPV induits.

Il est intéressant de noter que si l'incidence globale des cancers des VADS a diminué ces dernières années, ce qui peut être attribuée en partie à la diminution de la consommation de tabac⁽³⁾, une tendance inverse s'observe pour les cancers

oropharyngés, en particulier ceux liés à HPV dont l'incidence ne cesse d'augmenter en Europe de l'ouest et en Amérique du Nord⁽⁴⁾.

La grande majorité des cancers des VADS se présente sous forme de carcinomes, se développant aux dépens des cellules épithéliales qui tapissent ces régions anatomiques. Parmi ces cancers, environ 90 %⁽⁵⁾ sont des carcinomes épidermoïdes (CE).

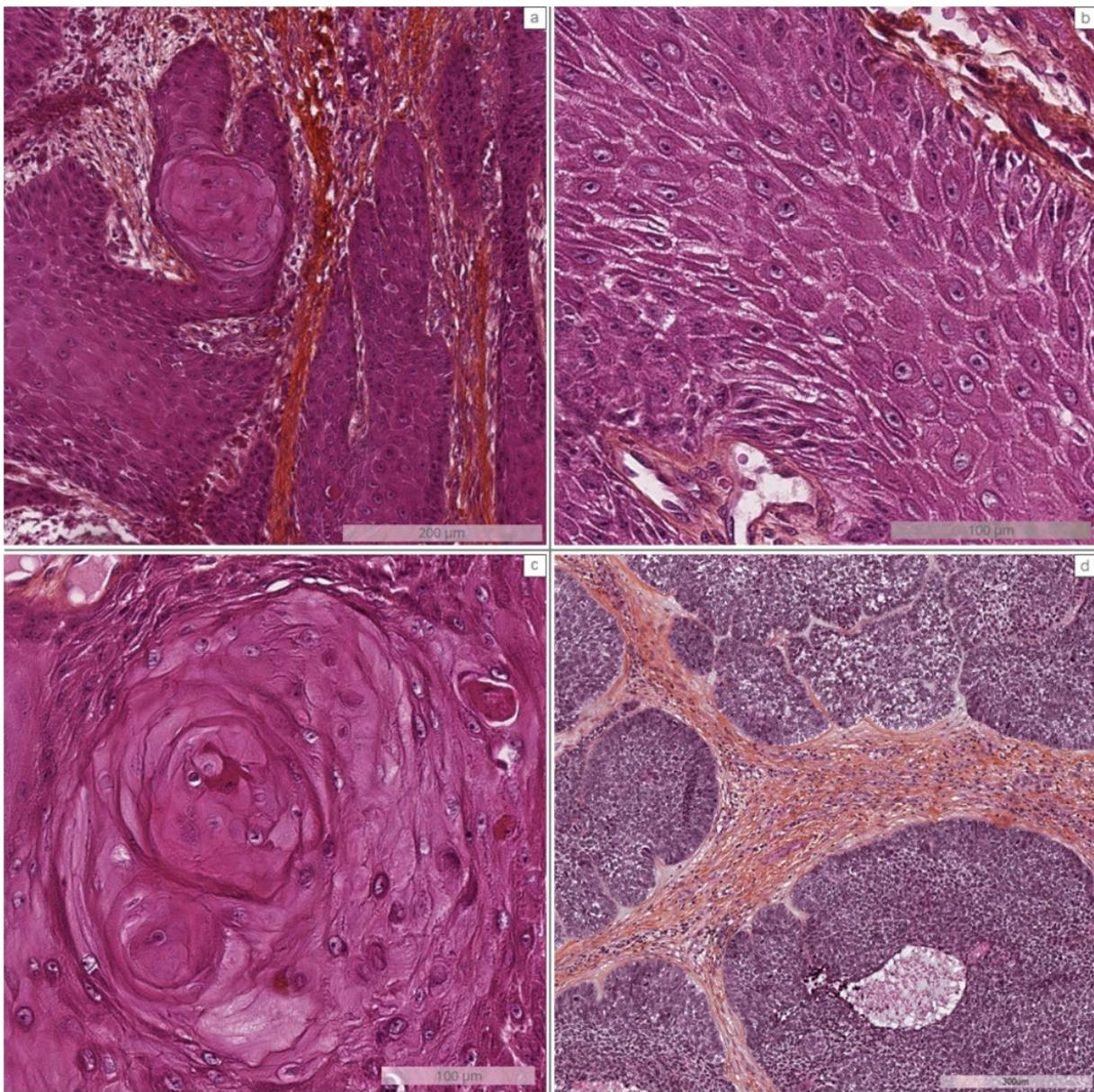


Figure 3 : Aspects morphologiques de carcinomes épidermoïdes : a. Massifs irréguliers infiltrants, avec kératinisation (x10) | b. Ponts d'union inter-cellulaires (x20) | c. Globe corné (x15)| d. Aspect indifférencié, sous type basaloïde (X5)

D'autres types histologiques moins fréquents peuvent également se rencontrer. Les adénocarcinomes sont principalement observés au niveau des cavités nasales, des sinus et de l'ethmoïde. Ces tumeurs se développent à partir des cellules glandulaires et présentent des caractéristiques histologiques distinctes des CE⁽⁶⁾.

Un autre type spécifique de cancer des VADS est le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT). Ce type de carcinome se localise dans le nasopharynx et est souvent associé à l'infection par le virus d'Epstein-Barr. L'UCNT se caractérise par une différenciation cellulaire réduite et une apparence histologique indifférenciée⁽⁶⁾.

1.1.b Arsenal thérapeutique et indications dans les cancers des VADS

Le traitement conventionnel des cancers des VADS repose sur une approche pluridisciplinaire, où différentes modalités thérapeutiques peuvent être utilisées en combinaison ou séparément. Parmi les traitements possibles, on retrouve la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie et plus récemment les thérapies ciblées. Le choix des traitements dépend de plusieurs facteurs, tels que l'organe atteint, le type histologique du cancer, le grade et le stade de la maladie. Il est important de noter que la décision thérapeutique est toujours prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, où une équipe médicale spécialisée évalue attentivement les caractéristiques du patient et les options de traitement les plus appropriées.

La chirurgie est considérée comme le traitement de référence pour les cancers des VADS⁽⁷⁾. L'objectif principal de la chirurgie est d'obtenir l'ablation totale de la tumeur

avec une marge de sécurité afin de minimiser le risque de récurrence. Ce traitement est disponible pour les patients atteints d'un cancer à un stade localisé (I et II) ou localement avancé (III, IVa et IVb), comme c'est le cas pour 90 % des nouveaux diagnostics de CE des VADS⁽⁷⁾. La chirurgie peut être réalisée en association avec un curage ganglionnaire cervical.

Pour les stades localement avancés, une approche multimodale reste nécessaire pour envisager une guérison, associant à la chirurgie une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, ainsi que de la radiothérapie⁽⁷⁾.

Il est important de noter que la chirurgie des VADS peut entraîner des changements fonctionnels et esthétiques significatifs, notamment en termes de respiration, de déglutition, de phonation et d'apparence faciale.

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être utilisée en traitement curatif pour les stades locaux, en alternative à la chirurgie⁽⁷⁾. Dans les cas de maladies localement avancées, la radiothérapie peut être combinée à une chimiothérapie en tant que traitement adjuvant.

L'approche standard de la radiothérapie des VADS implique l'administration d'une dose quotidienne de 2 Gy, cinq jours par semaine, pour un total de 60 à 70 Gy⁽⁸⁾ sur plusieurs semaines. Cependant, des variations dans les schémas de traitement peuvent être utilisées pour optimiser les résultats thérapeutiques, comme par exemple la radiothérapie accélérée⁽⁷⁾.

La chimiothérapie est une modalité de traitement couramment utilisée dans les cancers des VADS. Les principales chimiothérapies utilisées dans ces cancers sont à

base de platine, tels que le cisplatine et le carboplatine en mono-chimiothérapie ou en polychimiothérapie, associées à du 5-fluorouracile, du paclitaxel ou du doxacétal (liste non exhaustive)⁽⁷⁾.

En traitement adjuvant, les chimiothérapies ont démontré leur efficacité lorsqu'associées à la radiothérapie, en particulier chez les patients présentant des signes histologiques de gravité. Cette combinaison thérapeutique peut contribuer à améliorer les résultats cliniques en réduisant le risque de récurrence⁽⁷⁾.

Dans le cadre d'une stratégie de préservation d'organe, la chimiothérapie en association avec la radiothérapie peut être utilisée. Dans ces situations, une chimiothérapie d'induction (administrée avant la radiochimiothérapie définitive) a démontré son efficacité en termes de survie globale (SG) et de réduction de l'apparition d'événements métastatiques⁽⁹⁾.

Pour les patients atteints de maladies métastatiques ou récidivantes, le pronostic est généralement sombre, la médiane de survie étant comprise entre 10 et 13 mois⁽¹⁰⁾. Dans ces cas, les chimiothérapies utilisées seules n'ont pas montré d'augmentation significative de la survie⁽⁷⁾. Cependant, lorsqu'associées à des thérapies ciblées ou à l'immunothérapie, elles peuvent apporter des bénéfices en termes de survie et de contrôle de la maladie⁽¹¹⁾.

Il est important de souligner que dans les maladies métastatiques ou récidivantes, la chimiothérapie a un objectif palliatif, axé sur le contrôle des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Le traitement vise à soulager les symptômes, à ralentir la progression de la maladie et à maintenir une fonctionnalité optimale.

Le cétuximab est une thérapie ciblée utilisée dans le traitement des cancers des VADS. Il s'agit d'un anticorps (AC) monoclonal recombinant chimérique spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'EGFR est surexprimé dans environ 90 % ⁽¹²⁾ des cancers des VADS, ce qui en fait une cible thérapeutique pertinente.

Le cétuximab a été largement étudié et son efficacité a été établie à partir d'un essai de phase III datant de 2006 ⁽¹³⁾. Il est indiqué dans les formes localement avancées des cancers des VADS en combinaison avec la radiothérapie. Il a été démontré que l'ajout de cétuximab à la radiothérapie améliore significativement la SG et la survie sans progression ainsi que la réponse tumorale⁽¹⁴⁾.

De plus, le cétuximab est également utilisé dans le traitement des formes récidivantes et/ou métastatiques des cancers des VADS. Il peut être administré en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Son utilisation dans ces contextes vise à ralentir la progression de la maladie, à améliorer la qualité de vie des patients et à prolonger la survie.

Plus récemment, l'avènement de l'immunothérapie a été un bouleversement pour les traitements des CE des VADS récidivants ou métastatiques et sera traité au **chapitre II**.

1.1.c Stades et pronostics

La stadification des cancers des VADS est un processus essentiel qui aide les cliniciens à proposer des traitements adaptés aux patients, à leurs donner une estimation de leurs pronostics et à comparer les résultats des différents traitements⁽¹⁵⁾.

La stadification est principalement basée sur la classification TNM (actuellement UICC

8ème édition 2017), qui est un système utilisé pour évaluer l'étendue de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M).

La classification TNM permet de classer les tumeurs en 32 catégories différentes au minimum. De T0 à T4, pour évaluer la taille et l'extension de la tumeur primaire, de N0 à N3 pour évaluer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, et de M0 à M1, pour indiquer la présence ou l'absence de métastases à distance.

C'est pourquoi l'AJCC et l'UICC ont développé un système de stadification pour les cancers des VADS en se basant sur la classification TNM. Ce système simplifie la classification TNM en 7 groupes : 0, I, II, III, IVa, IVb, IVc, censé pouvoir représenter des groupes de pronostics comparables⁽¹⁵⁾ et sur lesquels les cliniciens peuvent s'appuyer.

L'UICC propose dans sa huitième édition des classifications TNM pour les cancers des VADS, en fonction de l'organe atteint et depuis 2017 en fonction de l'origine virale ou non⁽¹⁶⁾: lèvre et cavité buccale ; nasopharynx ; oropharynx p16- ; oropharynx p16+ ; hypopharynx ; larynx sus-glottique ; larynx glottique ; larynx sous-glottique ; cavité nasale ; sinus paranasaux.

Le facteur T du TNM est donc fonction de l'extension de la tumeur, il est différent pour chacune des catégories anatomiques et est compris entre T0 et T4⁽¹⁶⁾.

Le facteur N est lui fonction de l'atteinte ganglionnaire et est compris entre N0 et N3. Il s'agit d'un facteur pronostic majeur dans les cancers des VADS⁽¹⁷⁾. Ce paramètre est coté de façon similaire pour les cancers des lèvres et de la cavité buccale, de l'oropharynx p16-, de l'hypopharynx, du larynx, des cavités nasales et des sinus paranasaux.

Le facteur M est lui fonction de la présence ou de l'absence de métastase à distance et est compris entre M0 et M1⁽¹⁶⁾.

Le stade est aussi commun aux localisations suivantes : lèvre et cavité buccale ; nasopharynx ; oropharynx p16- ; hypopharynx ; larynx sus-glottique ; larynx glottique ; larynx sous-glottique ; cavité nasale ; sinus paranasaux.

Les cancers du nasopharynx sont exclus de cette stadification du fait de leurs particularités histologiques. Dans cette localisation les UNCT sont majoritaires⁽⁵⁾.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade 1	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stade IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stade IVb	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stade IVc	Any T	Any N	M1
Tableau 1 : stadification de tous les cancers des VADS exceptés nasopharynx et oropharynx P16+ TNM Classification of Malignant tumours, 8th Edition. 2016.			

Les cancers oropharyngés HPV-induits sont aussi exclus de cette classification du fait de leur pronostic particulier.

Dans les cancers des VADS, la SG à 5 ans est estimée à environ 64 %⁽¹⁸⁾. Trois facteurs pronostiques majeurs influencent le pronostic de la maladie : la localisation de la tumeur, le stade AJCC et l'infection par HPV⁽²⁾.

Au moment du diagnostic, environ 41,4 % des patients sont classés au stade I, 14,8 % au stade II, 15 % au stade III et 27 % au stade IV selon la classification AJCC⁽¹⁹⁾.

La SG varie considérablement en fonction de la localisation de la tumeur. Les taux de SG à 5 ans sont d'environ 90 % pour les cancers de la lèvre, 65 % pour les cancers du larynx, 55 % pour les cancers de la cavité orale, du nasopharynx et de l'oropharynx et seulement d'environ 30 % pour les cancers de l'hypopharynx⁽¹⁹⁾.

Il est intéressant de noter que la majorité des décès survenant dans les 5 ans suivant le diagnostic surviennent au cours des 2 premières années. Cela souligne l'importance des traitements initiaux et du suivi étroit des patients pendant cette période critique⁽¹⁹⁾.

La récurrence ou le développement d'un second cancer primitif des VADS sont des événements fréquents. Près de 50 % des patients atteints d'un cancer des VADS localement avancé vont récidiver et le risque cumulatif sur 20 ans de développer un second cancer des VADS est de 36%. Ce risque de récurrence élevé est lié aux facteurs de risque de développement de ces cancers et en particulier au tabac générant des champs de cancérisation au niveau des muqueuses des VADS⁽²⁾.

L'infection par HPV est un facteur pronostique majeur : les patients dont les tumeurs sont liées à une infection HPV ont un meilleur pronostic, une meilleure sensibilité à la chimiothérapie et un taux de récurrence moins important⁽²⁰⁾.

I.2 Immunothérapie anti-PD-1/PD-L1

L'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. C'est une thérapie principalement anticancéreuse, dont l'action n'est pas une toxicité directe sur les cellules tumorales, mais consiste à réactiver le système immunitaire du patient en bloquant les mécanismes d'échappement développés par la tumeur.

Actuellement, le système PD-1/PD-L1 est une cible d'immunothérapie utilisée dans de nombreux cancers comprenant : le poumon, le sein, l'appareil urinaire, les mélanomes, les lymphomes de Hodgkin et dans les CE des VADS.

I.2.a Physiopathologie et utilisations thérapeutiques dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

L'immunothérapie a été un bouleversement dans le traitement des cancers des VADS, qu'ils soient métastatiques ou récidivants inopérables. Les traitements conventionnels, tels que les associations de chimiothérapies à base de platine et de cétuximab, ont des résultats limités en termes de survie avec une médiane à 10 mois⁽²¹⁾. C'est dans ce contexte que l'immunothérapie dirigée contre le système PD-1/PD-L1 est devenue un traitement de choix pour les CE des VADS métastatiques ou récidivants.

PD-1 est une protéine transmembranaire de type 1 présente à la surface des lymphocytes T (LT). Découverte en 1992⁽²²⁾, elle joue un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire. Lorsque PD-1 se lie à PD-L1 (son ligand), cela entraîne une inhibition de l'action des LT. PD-L1 est une protéine transmembranaire

de type 1 découverte en 2000⁽²²⁾. Physiologiquement, le complexe PD-1/PD-L1 agit comme un mécanisme de point contrôle immunitaire, notamment impliqué dans le mécanisme de tolérance.

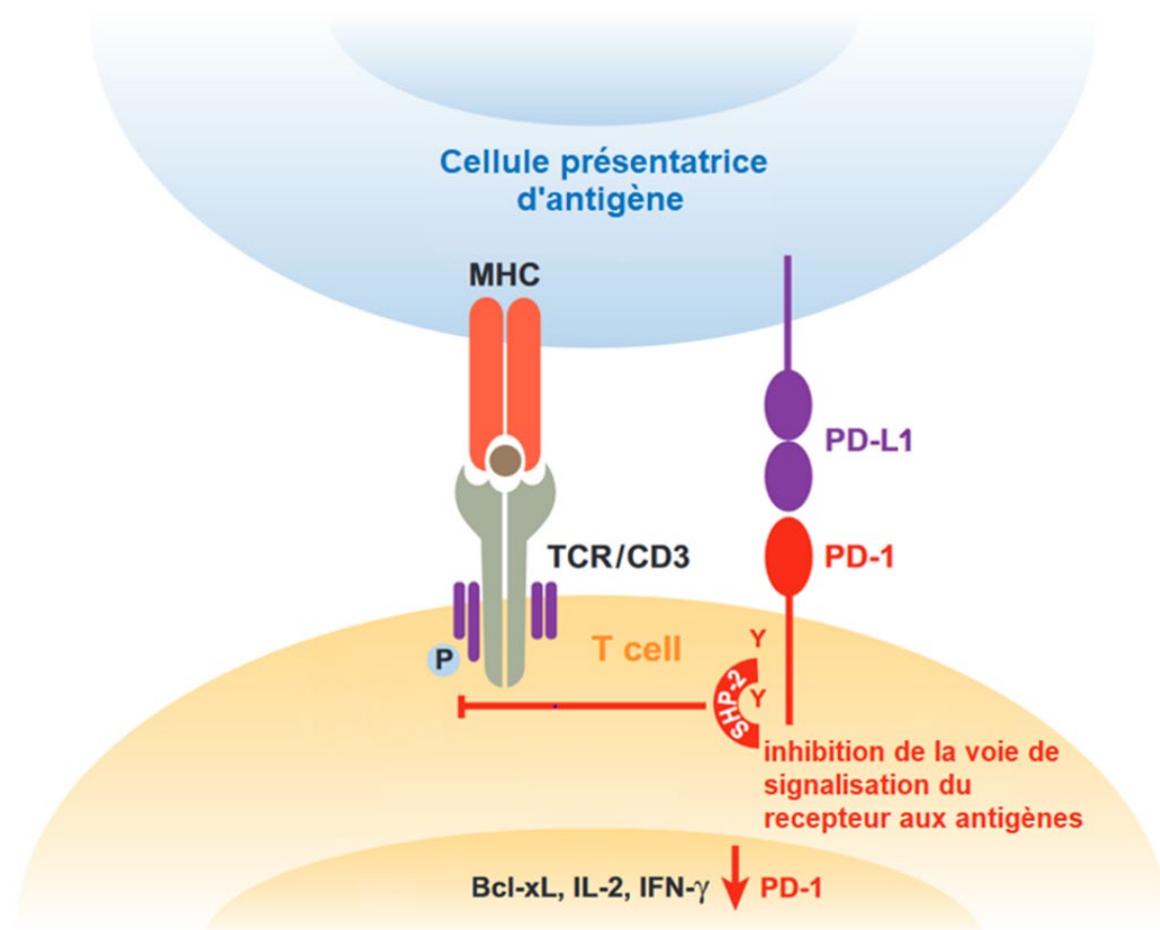


Figure 4 : La liaison entre PD-1 et PD-L1 inhibe la voie de signalisation du récepteur des cellules T. L'interaction entre PD-1 et PD-L1 induit la phosphorylation des tyrosines du domaines cytoplasmique de PD-1 et augmente l'interaction entre SHP-2 et le tyrosine-based-switch-motif de PD-1. Le recrutement de SHP-2 induit la déphosphorylation du signal à travers la voie PI3K et baisse le signal à travers la voie Akt. Enfin le PD-1 induit la baisse de production de cytokines comme l'IFN-γ et des protéines de survie cellulaire comme Bcl-xL.

Adaptée de : Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol.* 1 avr 2008;26(1):677-704.

Plusieurs effets du complexe PD-1/PD-L1 sur les LT ont été identifiés⁽²²⁾ : Tout d'abord, il inhibe le signal des récepteurs aux antigènes par déphosphorylation limitant ainsi l'action des LT. De plus, le complexe PD-1/PD-L1 inhibe la sécrétion de

molécules importantes pour la réponse immunitaire, tels que les interférons, l'interleukine 2 et le TNF- α . En outre, le complexe PD-1/PD-L1 interfère avec les mécanismes anti-apoptotiques des LT, en particulier en inhibant la protéine BCL-xL, ce qui peut entraîner leur mort prématurée. Enfin, PD-1/PD-L1 inhibe la prolifération et l'action des LT en inhibant l'activité des protéines GATA3, Tbet et Eomes, qui sont impliquées dans la régulation de l'activité des LT.

L'immunothérapie a été développée pour contrer cette immunosuppression tumorale en ciblant spécifiquement le complexe PD-1/PD-L1. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, tels que les AC anti-PD-1 et anti-PD-L1, agissent en bloquant l'interaction entre PD-1 et PD-L1. Cette inhibition libère le frein immunitaire et réactive l'action des LT contre les cellules tumorales, renforçant ainsi la réponse immunitaire antitumorale.

Plusieurs arguments soutiennent l'utilisation de l'immunothérapie dans les cancers des VADS⁽²³⁾. Tout d'abord, ces tumeurs présentent généralement une charge mutationnelle tumorale élevée, ce qui signifie qu'elles contiennent de nombreuses cibles antigéniques potentielles pour le système immunitaire. De plus, le phénomène immunosuppresseur dans ces tumeurs est important, avec une expression élevée de PD-L1 et d'autres facteurs inhibant la réponse immunitaire. Par ailleurs, ces cancers sont fréquemment caractérisés par un infiltrat inflammatoire marqué, suggérant la présence d'une réponse immunitaire potentielle contre les cellules tumorales. Enfin, l'augmentation de l'incidence des cancers des VADS associés à HPV, dont les voies de carcinogénèse spécifiques sont elles aussi pourvoyeuses de cibles antigéniques.

Trois études cliniques majeures ont démontré l'efficacité de l'immunothérapie ciblant PD-1/PD-L1 dans les cancers des VADS : la CheckMate 141, la Keynote 40 et la

Keynote 48. Ces essais ont montré des taux de réponse significatifs et une SG supérieure chez les patients atteints de cancers des VADS métastatiques ou récidivants non résécables traités par immunothérapie par rapport aux protocoles antérieurs de 2^{de} et 1^{ère} intention.

En conséquence, l'USFDA et l'EMA ont autorisé l'utilisation de l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 dans certaines indications spécifiques pour les cancers des VADS⁽²⁴⁾. En 2016, le nivolumab a été approuvé par l'USFDA en deuxième ligne de traitement pour les CE des VADS résistants au platine, ainsi que le pembrolizumab dans les mêmes indications, seulement si le score de proportion tumorale (TPS) est supérieur à 50 %. En 2017, l'EMA a également autorisé le nivolumab et le pembrolizumab dans les mêmes indications.

En 2019, l'USFDA et l'EMA ont étendu l'utilisation du pembrolizumab en première ligne de traitement pour les cancers des VADS récidivants ou métastatiques, à condition que le combined positive score (CPS) soit supérieur ou égal à 1. En juin 2020, en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis favorable au remboursement du pembrolizumab dans cette indication.

1.2.b Études « Keynote 12 », « Checkmate 141 » « Keynote 40 » et « Keynote 48 », quels bénéfices ?

Dans l'étude Keynote 012⁽²⁵⁾, un essai clinique de phase Ib, le pembrolizumab a été évalué chez des patients atteints de CE métastatiques ou récidivants en 2^{ème} ligne de traitement. Sur les 60 patients traités, 17 % ont présenté des effets secondaires de

grade 3 ou 4 et 18 % ont montré une réponse en imagerie. Les résultats ont démontré une bonne tolérance et une activité significative en termes de réponse anti-tumorale, ouvrant ainsi la voie à des essais futurs de phase II et III.

L'étude Checkmate 141⁽²⁶⁾, un essai clinique de phase III randomisé, a comparé le nivolumab au traitement standard chez 361 patients atteints d'un CE des VADS résistant au platine. Les résultats ont montré une augmentation statistiquement significative de la médiane de survie chez les patients traités par nivolumab à 7,5 mois, par rapport aux traitements standards à 5,1 mois (HR 0,70 ; 95 %CI 0,51 à 0,96), ainsi qu'une survie à un an plus élevée, 36 % contre 16,6 % dans le groupe contrôle. Le taux de réponse était également amélioré avec le nivolumab, 13,3 % contre 5,8 %, tandis que le taux d'événements indésirables était inférieur, 13,3 % contre 35,1 %.

De plus, les analyses exploratoires de l'étude ont montré une corrélation statistiquement significative entre la survie et l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales pour les patients traités avec le nivolumab. Si l'expression de PD-L1 était ≥ 1 %, la médiane de survie était de 8,7 mois contre 5,7 mois pour une expression de PD-L1 < 1 %.

Une étude complémentaire menée sur la même population a montré que l'expression par les cellules immunitaires du PD-L1 était un meilleur facteur prédictif de la réponse au nivolumab que l'expression du PD-L1 par les cellules tumorales elles-mêmes⁽²⁷⁾.

L'étude Keynote 40⁽²⁸⁾, un essai clinique de phase III, a évalué le pembrolizumab par rapport au traitement standard (chimiothérapie + cétuximab) chez des patients atteints d'un CE des VADS résistant au platine. Les résultats ont montré une augmentation de

la médiane de survie avec le pembrolizumab jusqu'à 8,4 mois, par rapport aux traitements standards de 6,9 mois (HR 0,80 ; 95 % CI : 0,65 à 0,98).

Dans cette étude, une analyse en sous-groupes a été effectuée en fonction de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et/ou le micro-environnement en utilisant les score TPS (TPS : < ou \geq 50 %) et CPS (CPS : < ou \geq 1).

Les résultats montrent une augmentation statistiquement significative de la survie chez les patients traités par pembrolizumab vs traitements standards, avec un HR pour les décès de 0,74 (95 % ; CI : 0,58 à 0,93), une médiane de survie de 8,7 mois vs 7,1 mois et une survie à un an de 40 % vs 26 % dans le groupe CPS \geq 1. Dans le groupe TPS \geq 50 %, un HR pour les décès de 0,53 (95 % ; CI : 0,35 à 0,81), une médiane de survie de 11,6 mois vs 6,6 mois et une survie à un an 47 % vs 25 % sont observés. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée dans les groupes CPS < 1 et TPS < 50 %.

Enfin, l'étude Keynote 48⁽¹¹⁾, un essai clinique de phase III a évalué l'efficacité du pembrolizumab en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CE des VADS sur la SG et la survie sans progression. Les patients ont été répartis aléatoirement en trois groupes : ceux traités uniquement avec le pembrolizumab, ceux recevant une combinaison de pembrolizumab et de chimiothérapie et ceux traités avec une combinaison de cétuximab et de chimiothérapie. Les patients ont été classés en 2 sous-groupes en fonction du CPS : CPS \geq 1, CPS \geq 20. Les analyses statistiques

ont ensuite été menées sur les 2 sous-groupes ainsi que sur la population totale de l'étude.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la médiane de survie chez les patients traités avec le pembrolizumab en monothérapie dans le groupe CPS ≥ 1 : 12,3 mois pour les patients traités avec le pembrolizumab seul vs 10,3 mois dans le

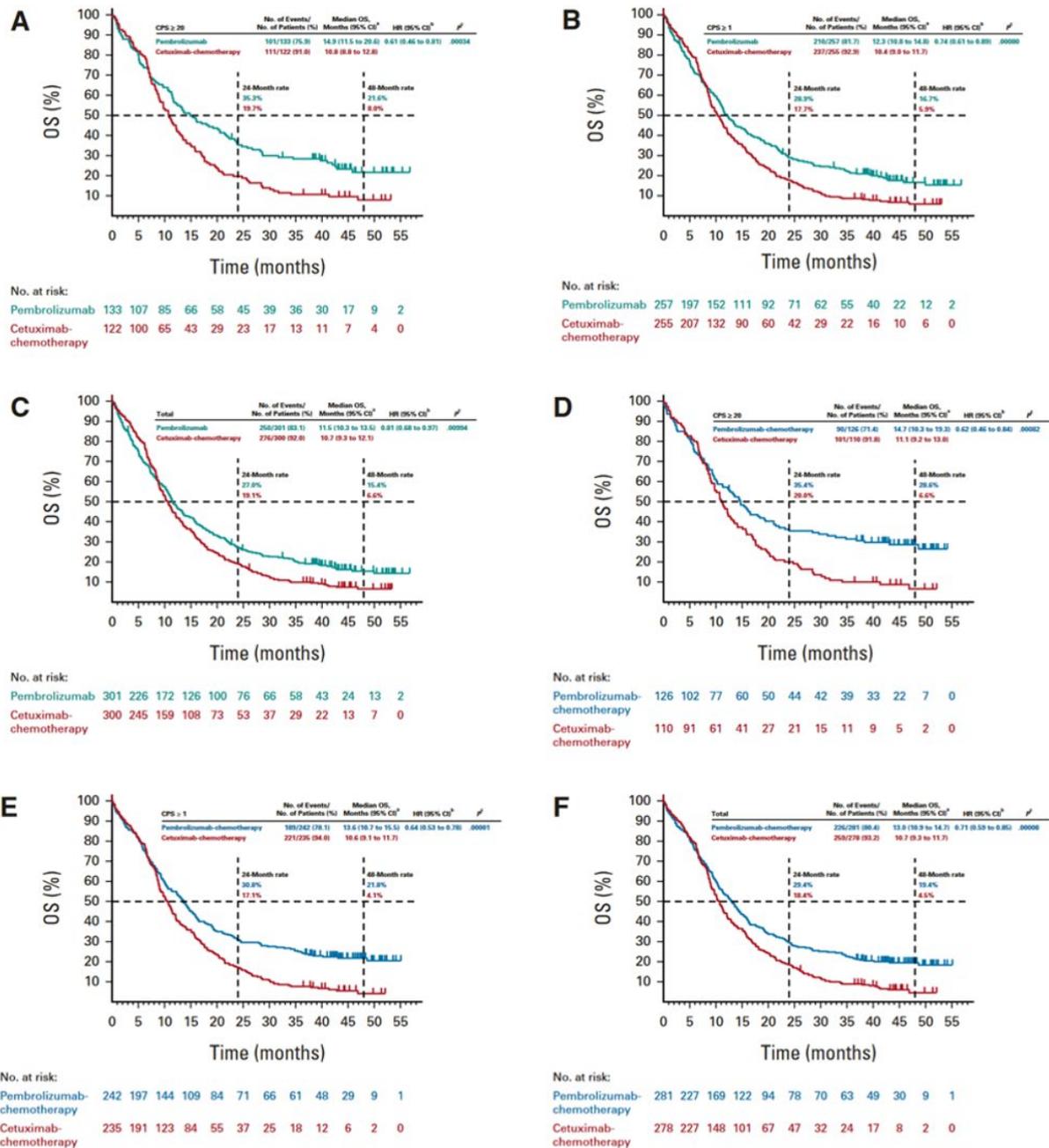


Figure 5 : Courbes de survie par Kaplan-Meier. Pembrolizumab seul vs cétuximab et chimiothérapie : (A) CPS ≥ 20 | (B) CPS ≥ 1 | (C) Population totale. Pembrolizumab et chimiothérapie vs cétuximab et chimiothérapie: (D) CPS ≥ 20 | (E) CPS ≥ 1 | (F) Population totale.

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 11 nov 2019 ; 394(10212) : 1915-28. p.5

groupe cétuximab + CT (HR 0.78 ; 95 % CI : 0,64 à 0,96). Ainsi que dans le groupe CPS \geq 20 : 14,9 mois vs 10,7 mois (HR 0,61 ; 95 % CI : 0,45 à 0,83). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée dans la population totale : 11,6 mois vs 10,7 mois (HR 0,85 ; 95 % CI : 0,71 à 1,03).

En ce qui concerne la combinaison de pembrolizumab et de chimiothérapie, une augmentation de la médiane de survie a été observée dans les trois sous-groupes ; CPS \geq 1 : 13,6 mois vs 10,4 mois (HR 0,65 ; 95% CI : 0,53 à 0,80) ; CPS \geq 20 : 14,7 mois vs 11 mois (HR 0,60 95% ; CI : 0,45 à 0,82) ; dans la population totale 13,0 mois vs 10,7 mois (HR 0,77 ; 95% : CI 0,63 à 0,93).

Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence concernant la survie sans progression et ce dans aucun des groupes ou sous-groupes traités avec le pembrolizumab seul ou en association.

Les résultats de ces différentes études convergent en plusieurs points. En effet, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (nivolumab et pembrolizumab) dirigés contre le système PD-1/PD-L1 apportent un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints d'un CE des VADS métastatique ou récidivant en première et deuxième ligne de traitement. L'expression par les cellules tumorales et également par les cellules du microenvironnement tumoral de PD-L1 est un facteur prédictif de la réponse au traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaires. Les scores TPS et CPS sont donc des biomarqueurs pertinents concernant la prise en charge de ces cancers.

I.3 Biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1

I.3.a Méthodes de scoring de l'immunohistochimie anti-PD-L1

L'étude de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie est aujourd'hui la méthode de référence pour la prédiction de la réponse au traitement par inhibiteur des points de contrôle immunitaires, utilisés en pratique courante dans le traitement des CE des VADS.

Plusieurs scores ont été mis au point pour évaluer l'expression de la protéine au niveau des cellules tumorales mais aussi des cellules inflammatoires du micro-environnement tumoral.

Le TPS, ou score de proportion tumorale (Tumor Proportion Score), est une mesure de la proportion de cellules tumorales marquées. Il s'exprime en pourcentage et se calcule en divisant le nombre de cellules tumorales marquées, par le nombre total de cellules tumorales, le tout multiplié par 100⁽²⁹⁾.

$$\text{TPS} = \frac{\text{Cellules tumorales +}}{\text{Cellules tumorales viables}} \times 100$$

Figure 6 : Calcul du score de proportion tumorale.
Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie. MSD

Les cellules positives sont toutes les cellules présentant un marquage membranaire, linéaire, complet ou incomplet, quelle qu'en soit l'intensité.

Le score TC (Tumor Cell score) est aussi une mesure de la proportion de cellules tumorales marquées, mais reporté en 4 catégories⁽³⁰⁾.

Proportion de cellules tumorales marquées	Score TC
< 1%	TC0
≥ 1% - < 5 %	TC1
≥ 5% - < 50 %	TC2
≥ 50 %	TC3

Tableau 2 : Score TC, Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD

Le score combiné positif mesure à la fois le marquage des cellules tumorales mais aussi le marquage des cellules inflammatoires lymphocytaires et macrophagiques, présentes au sein du microenvironnement tumoral.

Il se calcule en divisant le nombre de cellules marquées (tumorales + inflammatoires) par le nombre totale de cellules tumorales. Il s'exprime en valeur absolue et non en pourcentage et est compris entre < 1 et 100⁽³¹⁾.

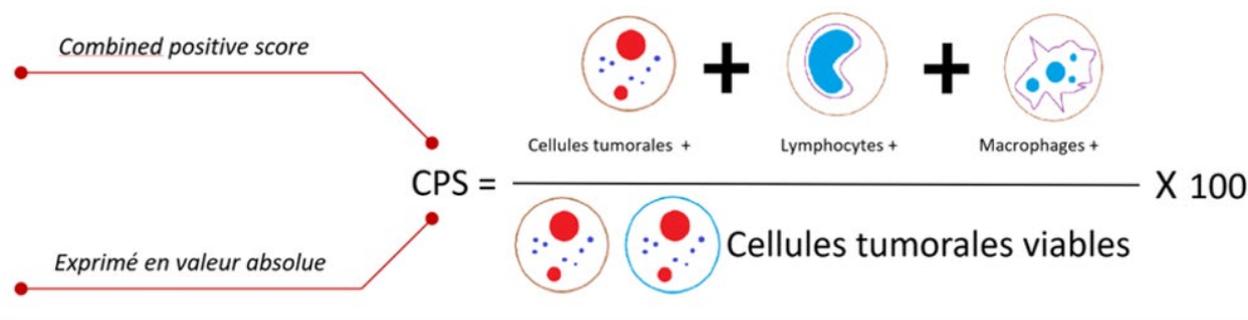


Figure 7 : Calcul du score combiné positif
Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD

Les cellules tumorales positives sont toutes celles présentant un marquage membranaire, linéaire, complet ou incomplet, quelle qu'en soit l'intensité.

Les cellules immunitaires positives sont les lymphocytes et macrophages présentant un marquage membranaire ou cytoplasmique quelle qu'en soit l'intensité, situées à 0,5 mm ou moins des cellules tumorales.

L'évaluation du CPS est actuellement la méthode de scoring recommandée dans les CE des VADS pour l'indication du pembrolizumab⁽³²⁾.

Le MEL score est utilisé pour l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les mélanomes, il témoigne de la proportion de marquage au niveau des cellules tumorales et des cellules inflammatoires mononucléées⁽³³⁾.

Il est calculé en divisant les cellules positives (tumorales et inflammatoires) par le total des cellules (tumorales et inflammatoires) et en reportant le résultat dans une des 6 catégories.

Les cellules tumorales et immunitaires positives sont toutes les cellules présentant un marquage membranaire complet ou incomplet localisé au sein de la tumeur et à sa périphérie.

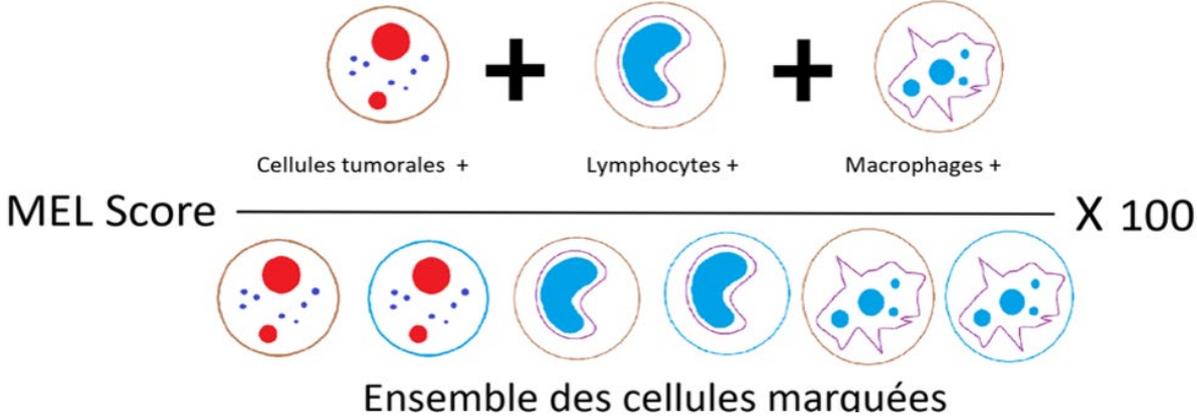


Figure 8 : Calcul du MEL score
Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD

Evaluation	MEL score
Pas de marquage membranaire	0
> 0% - < 1 %	1
≥ 1 % - < 10%	2
≥ 10 % - < 33 %	3
≥ 33 % - < 66 %	4
≥ 66 %	5

Tableau 3 : Evaluation du MEL score
Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD

Enfin, l'IC score est une mesure de la surface de la tumeur occupée par des cellules immunitaires marquées. Seul le marquage présent dans le micro-environnement tumoral est comptabilisé. Tout marquage est comptabilisé comme positif, quelles qu'en soient la distribution ou l'intensité. Toutes les cellules immunitaires sont comptabilisées, macrophages, lymphocytes, mais aussi polynucléaires⁽³⁰⁾.

Proportion de surface tumorale comportant des cellules immunitaires marquées	Score IC
< 1 %	IC0
≥ 1 % - < 5 %	IC1
≥ 5 % - < 10 %	IC2
≥ 10 %	IC3

Tableau 4 : Score IC
Pilote les biomarqueurs prédictifs à l'ère de l'immunothérapie MSD

1.3.b Autres biomarqueurs

Comme précédemment observé, la mise en évidence de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie par les cellules tumorales ou les cellules immunitaires du micro-environnement tumoral est un biomarqueur pertinent et efficace pour prédire la réponse à l'immunothérapie.

Une réponse thérapeutique à l'immunothérapie est observée chez une proportion non négligeable de patients dont la tumeur n'exprime pas la protéine PD-L1 en immunohistochimie.

En effet, l'étude Keynote 012 a mis en évidence que 9 % des patients présentant un score TPS < 1 % et CPS < 1 avaient une réponse partielle au traitement⁽³⁴⁾, ouvrant donc la voie pour la recherche de nouveaux biomarqueurs.

La charge mutationnelle tumorale apparaît comme un biomarqueur prometteur. Les mutations situées au niveau de l'exome sont pourvoyeuses de néo-antigènes, qui sont autant de cibles potentielles pour la reconnaissance et l'activation des LT.

Une charge mutationnelle élevée est corrélée à une meilleure réponse au traitement anti-PD-1/PD-L1 dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules⁽³⁵⁾ et au traitement anti-CTLA4 dans les mélanomes⁽³⁶⁾.

Concernant les CE des VADS, la charge mutationnelle a été évaluée dans l'étude Keynote 012 en prenant comme limite une charge mutationnelle > 100 mutations par exon ; une corrélation positive a été retrouvée entre la réponse au traitement et une charge mutationnelle élevée^(25, 37).

Une autre étude, portant sur une cohorte de 126 patients présentant un CE des VADS traités par anti-PD-1/PD-L1, a montré une charge mutationnelle significativement plus élevée chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. On observe une moyenne de 17,7 mutations/Mb vs 7,1 mutations/Mb ($p < 0,01$)⁽³⁸⁾.

À ce jour, aucune recommandation de pratique courante n'inclut la mesure de la charge mutationnelle tumorale pour la mise en place de l'immunothérapie.

Les interférons de type I sont impliqués dans le mécanisme par lequel l'immunité innée entraîne le recrutement spontané de LT cytotoxiques, une étape clé pour établir un microenvironnement tumoral de type inflammatoire.

Le profil d'expression génique de l'interféron- γ a été étudié dans de nombreux types de cancers, ainsi que dans le CE des VADS et a été positivement corrélé à la réponse au traitement par anti-PD-1/PD-L1⁽³⁹⁾.

Le microenvironnement tumoral peut être classé en fonction des cellules immunitaires en 3 catégories : « Inflamed tumor » ; « Immune exclusion tumor » ; « desert immune tumor »⁽²⁴⁾. Le groupe « inflamed tumor » se caractérise par un infiltrat inflammatoire abondant au sein du stroma et de la tumeur. Dans le groupe « immune exclusion tumor », l'infiltrat inflammatoire est cantonné au stroma. Enfin, dans le groupe « desert immune tumor », aucun lymphocyte n'est retrouvé ni dans le stroma ni dans la tumeur. Cette distinction en 3 catégories peut apparaître comme un biomarqueur intéressant, car la levée de l'inhibition immunitaire due à l'immunothérapie favorise la réactivation des lymphocytes déjà présents plutôt que leur recrutement^(40,41).

Comme vu précédemment, le profil HPV+ des CE des VADS est corrélé à un pronostic plus favorable chez les patients traités par traitement standard⁽⁴²⁾. Bien qu'aucune étude n'ait à ce jour démontré le lien entre le profil HPV et la réponse au traitement, plusieurs arguments peuvent être avancés en ce sens. Les cancers HPV+ présentent un microenvironnement tumoral plus riche en lymphocytes TCD8+, TCD4+ et LT producteurs d'interféron- γ , ainsi qu'une production plus importante de chimiokines et cytokines⁽⁴³⁾. Aussi, l'expression de PD-1 par les LT est plus importante dans les cancers HPV + que dans les HPV-⁽²⁴⁾. Néanmoins, en l'absence d'étude concluante, aucune recommandation concernant le statut HPV comme biomarqueur n'a été formulée.

Le microbiote et le système immunitaire évoluent dans une relation dynamique ayant un impact significatif sur la réponse immunitaire locale et systémique. Les patients

atteints d'un cancer du poumon ou de l'appareil urinaire bénéficiant d'un traitement antibiotique avant la mise en place d'une immunothérapie voient leur SG diminuer⁽²⁴⁾. Les bactéries *Akkermansia muciniphila* et *Enterococcus hirae* sont corrélées à une meilleure réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires chez les souris précédemment non répondeuses et bénéficiant d'une transplantation fécale⁽⁴⁴⁾. Le microbiote de la cavité buccale a un impact reconnu dans l'apparition et le développement des carcinomes de la cavité buccale⁽²⁴⁾. Les bactéries *fusobactériae* sont retrouvées en grande quantité dans les tumeurs primitives mais aussi dans les métastases⁽⁴⁵⁾. Les bactéries *periodonticum*, *S.mitis* et *P.pasteri* sont quant à elles associées à des stades plus avancés au moment du diagnostic dans les CE des VADS⁽⁴⁶⁾.

Cependant, l'utilisation du microbiote comme biomarqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires reste encore à explorer.

1.3.c Evaluation de l'expression du PD-L1 par CPS et difficultés pratiques

Bien que la formule du CPS et son utilisation soient faciles d'accès, un certain nombre de difficultés peuvent être rencontrées lors de son interprétation.

Rappelons que le CPS se définit comme étant la somme du nombre de cellules tumorales marquées et du nombre de cellules immunitaires marquées (macrophages + lymphocytes) divisées par le nombre total de cellules tumorales⁽⁴⁷⁾ et le tout multiplié par 100.

Le score CPS doit s'évaluer pour un minimum de 100 cellules tumorales viables et aucun marquage ne doit être interprété au sein de zones de nécrose⁽⁴⁷⁾.

Au niveau des cellules tumorales, tout marquage membranaire, linéaire, complet ou incomplet quelle qu'en soit l'intensité, doit être considéré comme positif.

Les cellules tumorales avec marquage cytoplasmique, les cellules tumorales non infiltrantes marquées et les cellules non tumorales ne doivent pas être prises en compte⁽⁴⁷⁾.

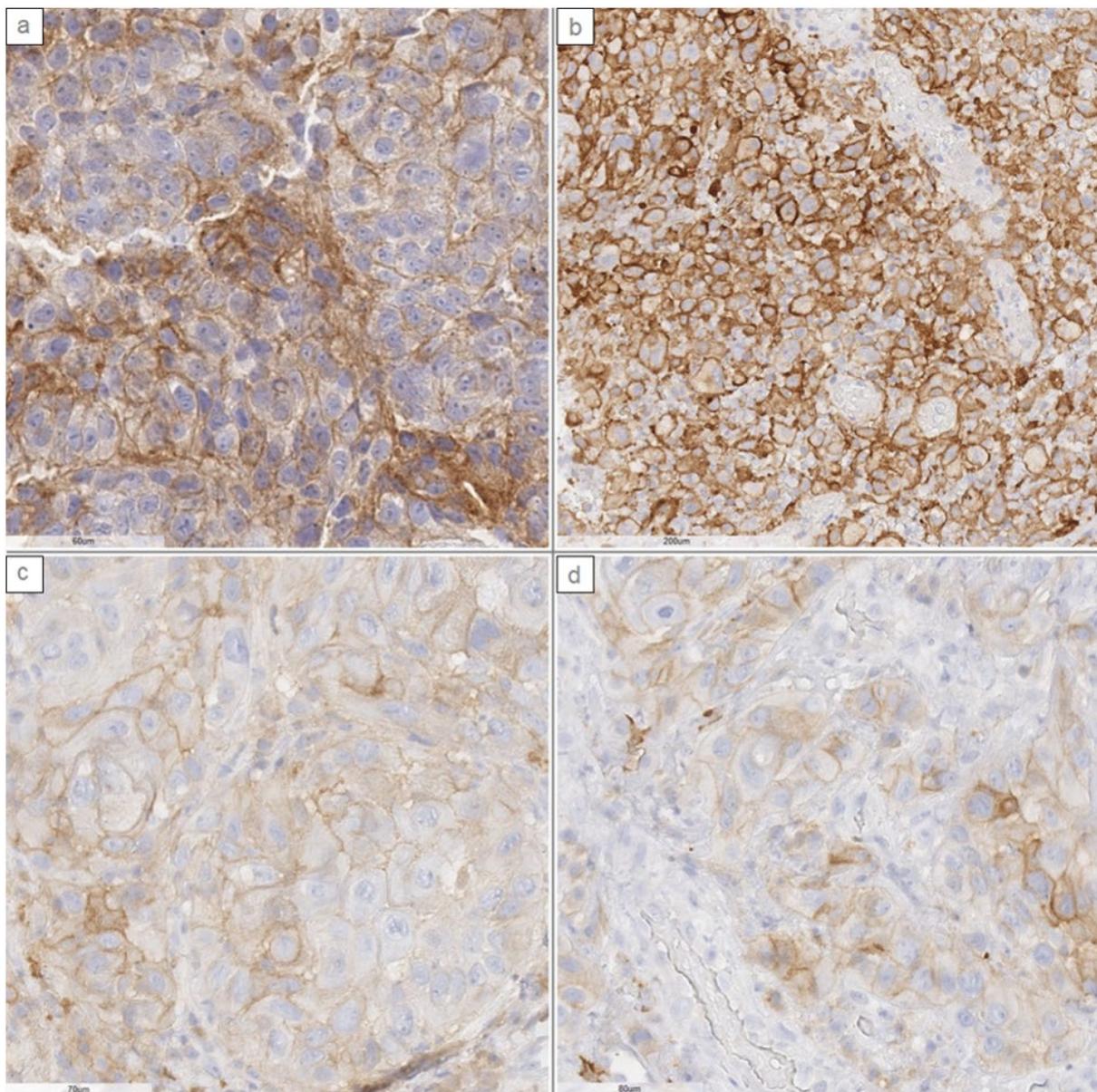


Figure 9 : Marquage membranaires linéaires d'intensités variables au niveau des cellules tumorales devant être considérés comme positifs.
Grandissement : a. x20 | b. x 10 | c. x20 | d. x20

Au niveau des cellules immunitaires, seuls les marquages des lymphocytes et des macrophages doivent être pris en compte. Sur les lymphocytes et macrophages, tout marquage cytoplasmique ou membranaire convaincant au grossissement x20, doit être pris en compte. Le marquage des plasmocytes, polynucléaires, fibroblastes et cellules endothéliales ne doit pas être pris en compte⁽⁴⁷⁾.

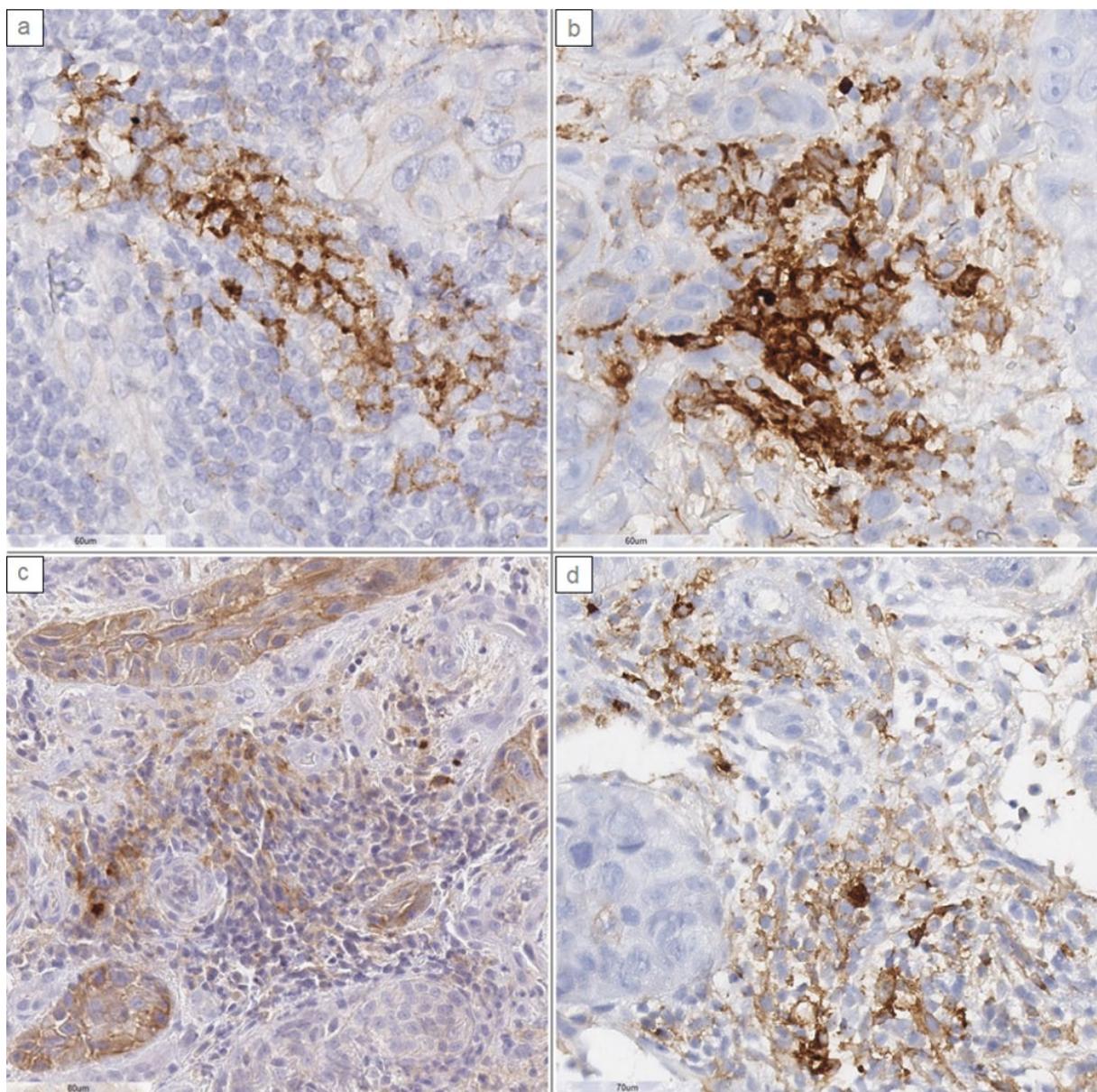


Figure 10 : Marquages cytoplasmiques et/ou membranaires linéaires d'intensités variables, au niveau des cellules du micro-environnement tumoral devant être considérés comme positifs. Grandissement : a. x40 | b. x40 | c. x20 | d. x 40

Le CPS s'exprime en valeur absolue et non en pourcentage. Si théoriquement le CPS peut dépasser 100, la valeur rendue doit toujours être comprise entre < 1 et 100.

Pour les cellules immunitaires, aussi bien que pour les cellules tumorales, l'ensemble du parenchyme tumoral doit être pris en compte⁽⁴⁷⁾.

Si évaluer en un seul le temps le marquage des cellules tumorales et des cellules immunitaires peut se révéler difficile, différentes stratégies d'analyses peuvent être utilisées. Il est possible, par exemple, d'évaluer dans un premier temps le pourcentage

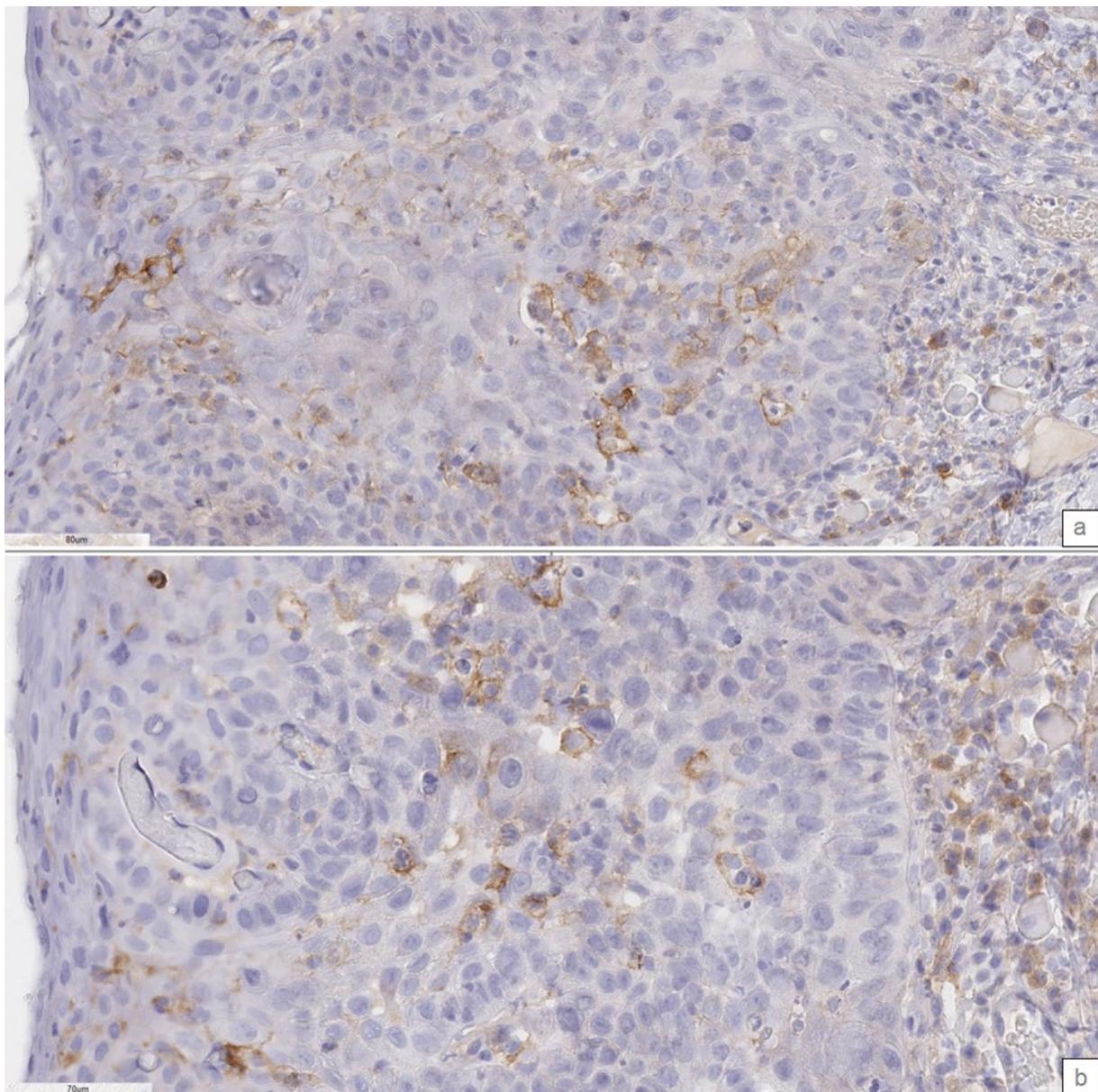


Figure 11 : marquage membranaire linéaire, sur une composante de carcinome in situ, ne devant pas être pris en compte. Grandissement : a. x10 | b. x20

de cellules tumorales marquées et dans un second temps d'évaluer la quantité de cellules immunitaires par rapport aux cellules tumorales en ayant quelques références : 1 cellule immunitaire pour 100 cellules tumorales = 1pt, 1 cellule immunitaire pour 10 cellules tumorales = 10pt, 1 cellule immunitaire pour 5 cellules tumorales = 20 pt, puis d'additionner ces 2 scores.

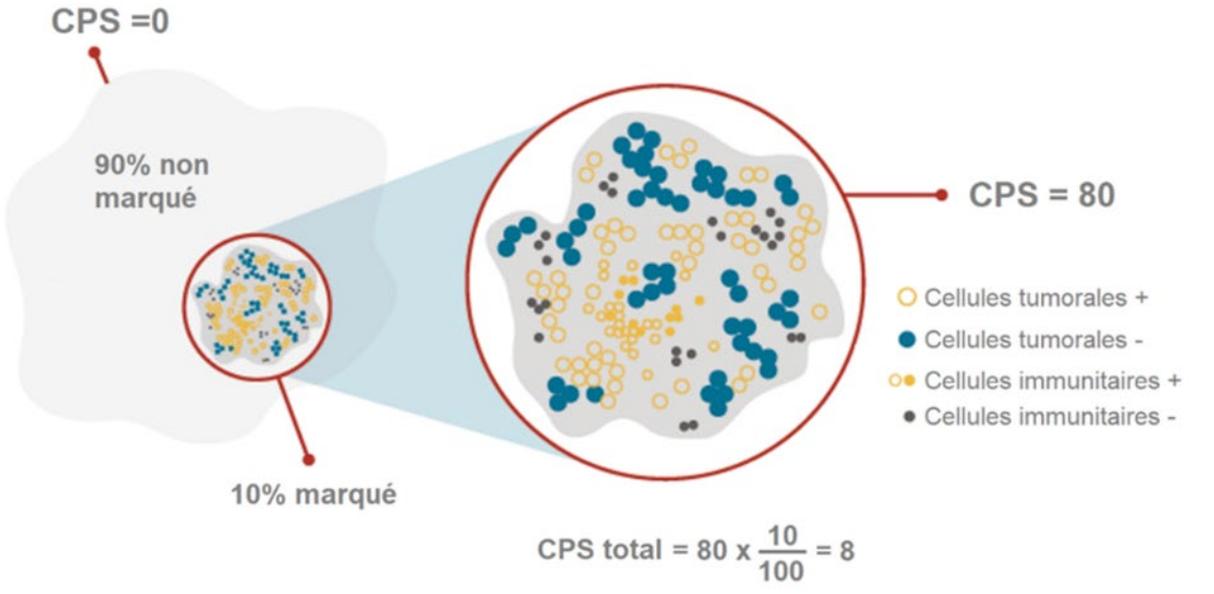


Figure 12 : Technique d'interprétation du CPS avec marquage focal e-Spic⁴ - test PD-L1 et score CPS : Lecture et interprétation des lames numérisées

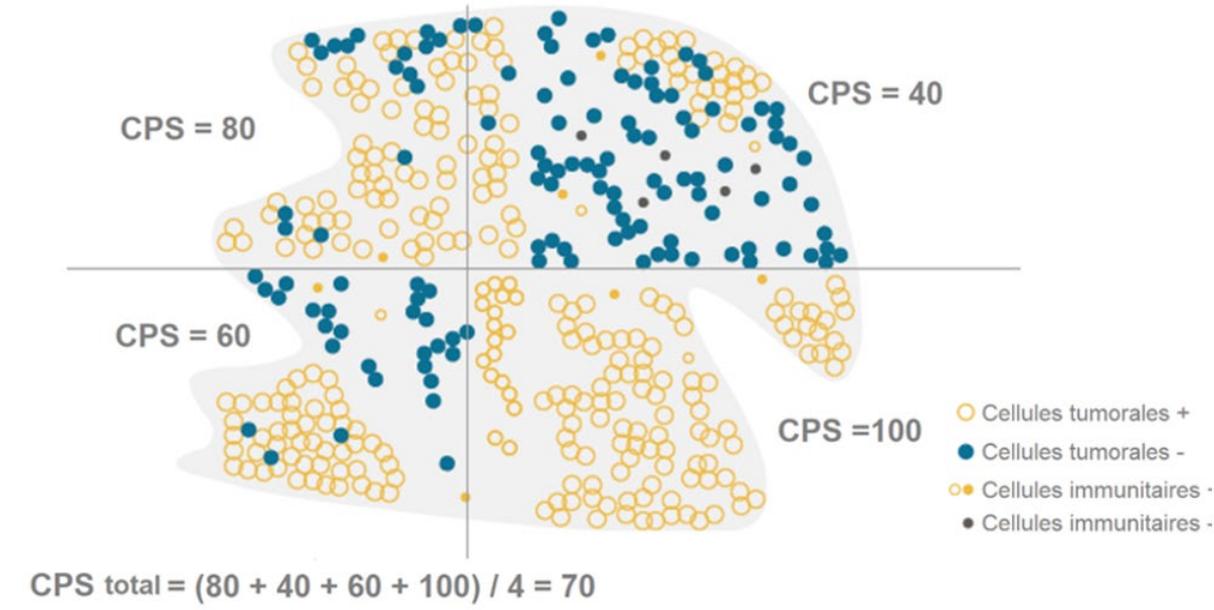


Figure 13 : Technique d'interprétation du CPS avec marquage hétérogène e-SPIC⁴ - test PD-L1 et score CPS : Lecture et interprétation des lames numérisées

Le caractère focal et l'hétérogénéité d'expression de PD-L1 au niveau tumoral peuvent entraîner certaines difficultés d'interprétation. Dans ces cas, la tumeur peut-être virtuellement séparée en plusieurs zones, le CPS pourra être analysé à l'intérieur de ces zones puis rapporté à la proportion de ces zones par rapport à la surface tumorale totale.

1.3.d Concordance inter-observateurs et positivité des immunohistochimies anti-PD-L1 dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

L'étude en immunohistochimie de l'expression de PD-L1 par la tumeur et son micro-environnement est donc aujourd'hui une étape indispensable dans la prise en charge des CE des VADS métastatiques ou récidivants, notamment en première intention car elle conditionne l'indication du Keytruda⁽³²⁾. Dans l'étude Keynote 48, l'expression de PD-L1 en immunohistochimie a été mesurée en utilisant le clone de référence : le 22C3 PharmDx®. Sur les 1160 CE examinés, 989 présentaient un CPS ≥ 1 soit 85 %⁽¹¹⁾.

L'étude de Downes et al. (2019), retrouvait 67 à 78 % de CE présentant un CPS ≥ 1 en fonction des pathologistes et en utilisant le clone 22C3. En utilisant le clone E1L3N, 74 % à 81 % des cas présentaient un CPS ≥ 1 ⁽⁴⁸⁾.

Dans l'étude Keynote 40, le clone 22C3 était également utilisé et 78 % des patients présentaient un score CPS ≥ 1 .

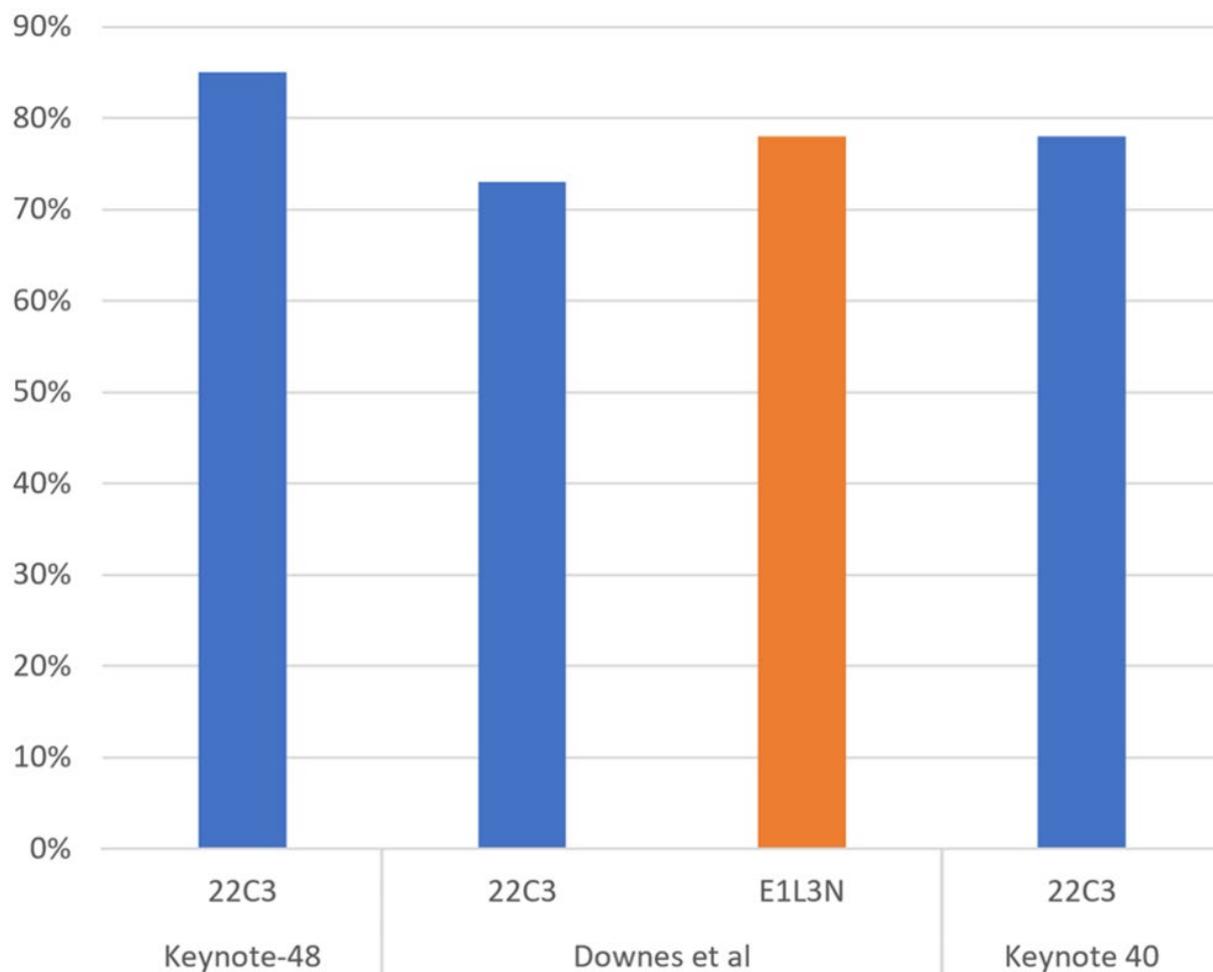


Figure 14 : Proportion de patients présentant un CPS ≥ 1 , dans différentes études et avec différents clones. A partir des données de (11), (20) et (48)

Downes et al. 2019, ont étudié la concordance inter-observateurs dans l'analyse de l'expression de PD-L1 par des CE des VADS et ce à l'aide plusieurs clones : le 22C3, le SP263 Ventana Roche diagnostics®, le SP142 Ventana Roche diagnostics® et le E1L3N. Ainsi que plusieurs cut-offs⁽⁴⁸⁾, CPS ≥ 1 pour le clone 22C3, IC $\geq 5\%$ pour le clone SP142, TC $\geq 25\%$ pour le clone SP263. Le clone E1L3N ne disposant pas de score de référence, tous les cut-offs lui ont été appliqués.

Avec le cut-off CPS ≥ 1 dans les CE des VADS, le clone 22C3 montrait un taux de concordance de 88 % et une valeur de kappa de Fleiss de 0.636, soit une concordance forte. Avec le même cut-off, le clone E1L3N montrait quant à lui une concordance de 95 % et une valeur kappa de Fleiss de 0.851, soit une concordance quasi-parfaite⁽⁴⁸⁾.

HSCC																		
Clones	22C3			SP263			SP142			E1L3N (22C3 cut-off)			E1L3N (SP263 cut-off)			E1L3N (SP142 cut-off)		
Pathologiste	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Kappa	0.635			0.836			0.517			0.851			0.836			0.457		
OPA	88%			93%			78%			95%			98%			73%		
% positif	67	70	78	22	22	19	41	19	48	74	81	81	15	15	15	56	41	52

Tableau 5 : Concordance inter-observateurs dans l'évaluation de l'expression de PD-L1 avec différents clones et différents cut-offs
Downes M, Slodkowska E, Katabi N, Jungbluth AA, Xu B. Inter- and Intraobserver Agreement of Programmed Death Ligand 1 scoring in head and neck squamous cell carcinoma, urothelial carcinoma and breast carcinoma. *Histopathology*. 9 sept 2019 ; 76(2) : 191-200. p. 11

Cette étude montre que les clones 22C3, SP263 et E1L3N utilisant les cut-offs des 2 premiers, ont des concordances inter-observateurs à minima fortes⁽⁴⁸⁾. Les concordances du clone SP142 et celles du clone E1L3N utilisant le cut-off du clone SP142 étaient modérées⁽⁴⁸⁾. Aux vues des fortes concordances retrouvées avec les différents clones et les différents cut-offs, l'étude suggère que l'évaluation de l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales dans les CE des VADS est reproductible entre pathologistes experts.

1.3.e Différents clones de l'anticorps anti-PD-L1

On retrouve actuellement plusieurs clones de l'AC anti PD-L1 commercialisés pour mesurer l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et le micro-environnement tumoral en IHC. Ces différents clones possèdent des caractéristiques, indications et méthodes de scoring particulières.

Le clone 22C3 est le clone de référence pour la mesure du CPS dans les CE des VADS⁽⁴⁹⁾, ce clone a été utilisé dans les études Keynote 48⁽¹¹⁾ et Keynote 40⁽²⁸⁾. Il est aussi validé pour l'étude du TPS dans cette localisation.

Le clone SP142 n'est pas validé pour l'étude du CPS dans les CE des VADS, mais est validé pour l'étude du score IC dans les carcinomes urothéliaux, ainsi que pour l'étude des scores IC et TC dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules⁽⁵⁰⁾.

Le clone 28-8 pharmDx® est validé pour analyser l'expression du PD-L1 dans les CE des VADS mais seulement au niveau des cellules tumorales. Le score de mesure associé à ce clone dans cette localisation est le TC score⁽⁵¹⁾.

Le clone SP 263 est validé pour l'étude du score TC dans les carcinomes pulmonaires non à petite cellules et est le clone le plus utilisé par les laboratoires français⁽⁵²⁾.

Le clone QR1 Quartett diagomics® est le clone utilisé au CHUGA depuis 2020 pour l'étude de l'expression de PD-L1 en IHC. Les études de comparaison/validation avec ce clone sont encore peu nombreuses mais montrent de bons résultats dans les carcinomes urothéliaux et pulmonaires^(53,54).

L'étude de Scott et al. 2018 a porté sur la concordance des clones SP142, SP263, 22C3 et 28-8 dans les CE des VADS en utilisant différents cut-offs : TC $\geq 1\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, IC $\geq 50\%$, CPS ≥ 1 , ≥ 10 , ≥ 20 ⁽⁵⁵⁾. Elle montrait une bonne concordance entre les clones 22C3, 28-8 et SP263, pour le marquage des cellules tumorales et immunitaires. Néanmoins, les concordances observées dans les CE des VADS sont inférieures à celles observées dans d'autres localisations.

II- Résumé

Introduction : L'expression de PD-L1 en immunohistochimie guide les décisions thérapeutiques dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Depuis l'indication du pembrolizumab en 1ère intention pour les carcinomes épidermoïdes métastatiques ou récidivants non résécables, le CPS est le score de référence utilisé pour la caractérisation de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et leur micro-environnement.

Matériel et méthodes : Nous avons sélectionné 62 patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS au Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes et ayant bénéficié d'un scoring de l'expression du PD-L1 par immunohistochimie, entre janvier 2020 et novembre 2022. Les données cliniques et histologiques des patients ont été extraites et analysées. Nous avons ensuite conduit une étude de concordance inter-observateurs avec le clone QR1 Quartett diagomics® sur blocs FFPE pour l'évaluation du CPS, entre 2 pathologistes : un junior inexpérimenté, et un sénior expert. Le pathologiste junior a effectué 2 évaluations du CPS, avant et après apprentissage par le pathologiste sénior. Le pathologiste sénior a effectué une seule lecture des lames ayant également servi de séance d'apprentissage approfondie pour le pathologiste junior.

Résultats : Parmi nos 62 patients sélectionnés, 81 % avaient un CPS ≥ 1 et 31 % avaient un CPS ≥ 10 . Entre la première lecture du pathologiste junior et celle du pathologiste senior, le taux de concordance était de 90,91 % et la valeur kappa de Cohen de 0,76 pour un accord considéré comme fort. Entre la deuxième lecture du pathologiste junior et celle du pathologiste senior, le taux de concordance était de

95,45 % et la valeur kappa de Cohen de 0,87 pour un accord considéré comme quasi-parfait.

Conclusion : Depuis janvier 2020, l'utilisation du score CPS au CHUGA est conforme aux données de la littérature en termes de taux de patients positifs. Une formation à la lecture du CPS semble améliorer la reproductibilité du scoring. En ce sens, le clone QR1 offre une reproductibilité comparable à celle observée pour les autres clones dans cette indication.

III- Matériel et méthodes

Type d'étude : rétrospective unicentrique

III.1 Constitution de la cohorte

Nous avons sélectionné de manière rétrospective, sur une période s'étendant du 01/01/2020 au 31/11/2022, grâce à la base de données du logiciel DIAMIC ® du service d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP) du CHUGA, sous la responsabilité du Pr Nathalie Sturm, 62 patients ayant bénéficié dans le cadre de leur prise en charge d'un CE des VADS d'une mesure de l'expression de PD-L1 par CPS.

Les cas ont été extraits du logiciel DIAMIC ® de façon rétrospective, en sélectionnant l'ensemble des cas ayant bénéficié d'une immunohistochimie PD-L1 et en la croisant avec les codes examens correspondant aux régions anatomiques des VADS, 75 dossiers ont ainsi été sélectionnés.

Après autorisation par la DRCI du CHUGA le 19/09/2022, les dossiers des 75 cas ont été examinés et 62 patients correspondant aux critères d'inclusions ont ainsi été inclus (cf Figure 12 : Flow charts).

À propos de l'étude de concordance inter-observateurs, 68 cas ont pu être sélectionnés, 10 lames d'IHC sont restées introuvables et parmi ces 10 cas, 2 blocs FFPE sont aussi restés introuvables. Soixante-six lames d'IHC ont donc pu être analysés.

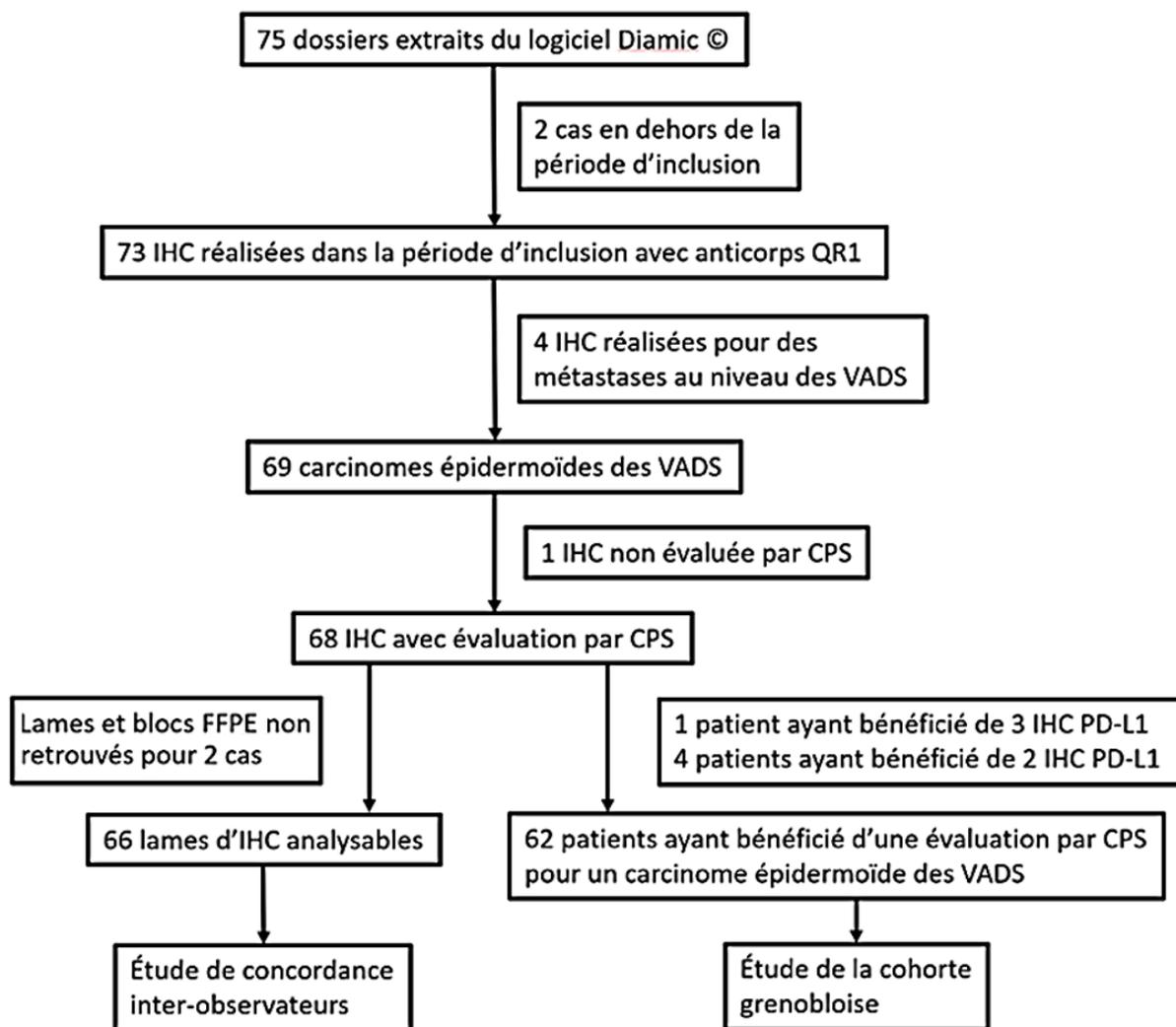


Figure 15 : diagramme flowchart

III.2 Immunohistochimie

III.2.a Clone, automate et techniques dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHUGA

Toutes les pièces et biopsies ont été fixées en formol 4%, durant 24h pour les biopsies et petites résections et 48h pour les autres résections. Lors de la prise en charge macroscopique, une décalcification par acide chlorhydrique ou DC1 a été nécessaire sur certaines pièces. La décalcification semble cependant avoir peu d'influence quant à l'expression immunohistochimique du PD-L1⁽⁵⁶⁾. Les prélèvements ont ensuite été inclus au sein de blocs FFPE.

Toutes les expressions de PD-L1 ont été évaluées grâce à l'AC anti-PD-L1, clone QR-0001 Quartett à une dilution de 1 : 50. Les immunohistochimies sont réalisées grâce à l'automate Ventana benchmark Ultra (Roche diagnostics®).

La coloration standard utilisée dans le service d'ACP du CHUGA est l'HES (hématoxyline, éosine, safran).

III.2.b Lecture des lames et interprétation du score

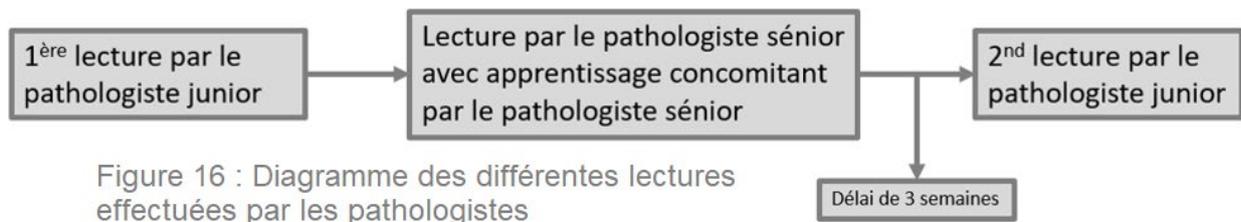
CPS

Nous avons conduit une étude rétrospective de concordance inter-observateurs entre 2 pathologistes, un pathologiste junior inexpérimenté à la lecture CPS et un pathologiste senior expert dans l'interprétation du CPS pour les CE des VADS.

Le pathologiste junior a effectué une première lecture de l'ensemble des lames, sans concertation avec le pathologiste sénior et a ensuite reporté l'ensemble des résultats.

Le pathologiste expert a effectué une seule lecture, en présence du pathologiste junior à des fins pédagogiques.

Après le respect d'une période de latence de 3 semaines, et ce pour éviter un biais lié à la mémorisation des cas, une seconde lecture a été effectuée par le pathologiste junior seul.



Les règles concernant l'interprétation du marquage et le calcul du CPS étaient celles recommandées à l'heure actuelle et décrites au I.3.a (page 36). Tout marquage linéaire complet ou incomplet quelle qu'en soit l'intensité et convaincant au grossissement x20 au niveau des cellules tumorales était comptabilisé comme positif. Tout marquage, quelles qu'en soient la distribution et l'intensité, présent au niveau des lymphocytes et macrophages convaincant au grossissement x20 était comptabilisé comme positif. Seuls les lymphocytes et macrophages présents au sein de la tumeur ou à moins de 0,5 mm de celle-ci ont été comptabilisés. Les marquages au niveau des contingents in situ et nécrotiques n'ont pas été pris en compte.

III.2.c Analyses statistiques

Les analyses statistiques de concordance inter-observateurs ont été menées sur l'ensemble des 66 cas sélectionnés. La lecture du pathologiste sénior servant de référence et les 2 lectures du pathologiste junior, avant et après apprentissage, ont été comparées pour les 2 cut-offs utilisés $CPS \geq 1$ et $CPS \geq 10$.

La concordance inter observateurs a été calculée à l'aide du Kappa de Cohen⁽⁵⁷⁾ (cf figure 8). Les valeurs du kappa de Cohen ont été interprétées en suivant les catégories de Landis et Koch⁽⁵⁸⁾.

Les analyses statistiques concernant la cohorte ont porté sur l'ensemble des 62 patients inclus.

La date du début d'inclusion pour les patients était celle du diagnostic histologique de métastase ou de récurrence non résectable. La date de fin de suivi était, pour les patients décédés, la date du décès et pour les patients vivants, la date des dernières nouvelles. La date de fin de collecte des données était le 01/06/2023.

Les estimations de survie ont été calculées à l'aide de la méthode Kaplan Meier, des analyses en sous-groupes en fonction du CPS et de traitement ont été conduites.

Les comparaisons entre les survies des différents groupes ont été calculées à l'aide d'un test de log-rank.

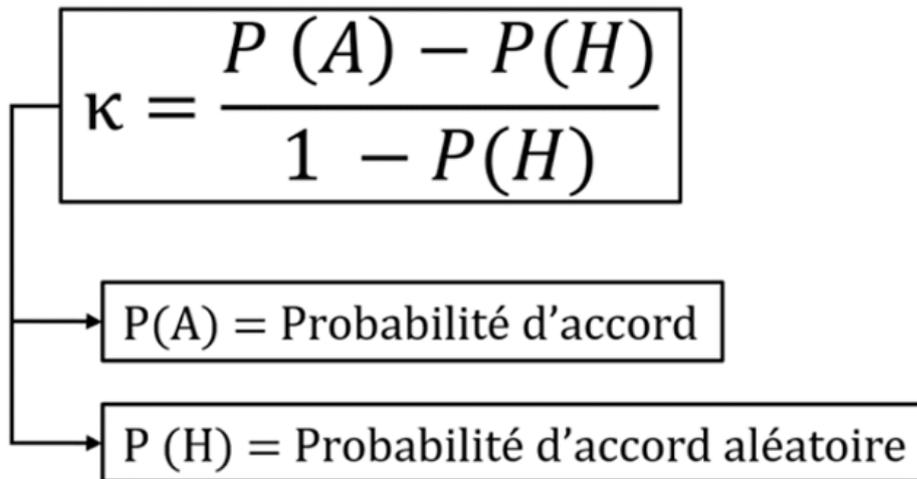


Figure 17 : Formule du Kappa de Cohen
 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1 avr 1960 ; 20(1) : 37-46

<u>Valeur Kappa</u>	<u>Force de l'accord</u>
<0,00	Nul
0,00-0,20	Léger
0,21-0,40	passable
0,41-0,60	Modéré
0,61-0,80	Important
0,81-1,00	Presque parfait

Tableau 6 : interprétation kappa de Cohen

J. Richard Landis and Gary G. Koch (1977). *The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data*.

IV- Résultats

VI.1 Analyse de cohorte et CPS

Notre échantillon se compose donc de 62 patients atteints d'un ou plusieurs CE des VADS et ayant bénéficié entre le 01/01/2020 et le 31/11/2022 d'une analyse de l'expression de PD-L1 par CPS.

Parmi ces patients, on dénombre 49 hommes et 13 femmes, pour un sex-ratio de 3,7 : 1. L'âge moyen lors du diagnostic histologique était de 65,3 ans.

Concernant les localisations anatomiques, 29 patients étaient atteints d'un CE de la cavité buccale, 18 patients étaient atteints d'un CE du larynx, 20 patients étaient atteints d'un CE de l'oropharynx et 4 patients étaient atteints d'un CE de l'hypopharynx.

À la fin du recueil de données le 01/06/2022, 33 patients étaient décédés, soit 53 % pour une médiane de survie de 21 mois.

Concernant les analyses en sous-groupes, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence.

Concernant les résultats du score CPS, nous avons dans notre cohorte 12 patients, soit 19 % dont le CPS était inférieur à 1 ; 30 patients, soit 47 % dont le CPS était supérieur ou égal à 1 mais inférieur à 10 ; 21 patients, soit 34 % dont le CPS était supérieur à 10.

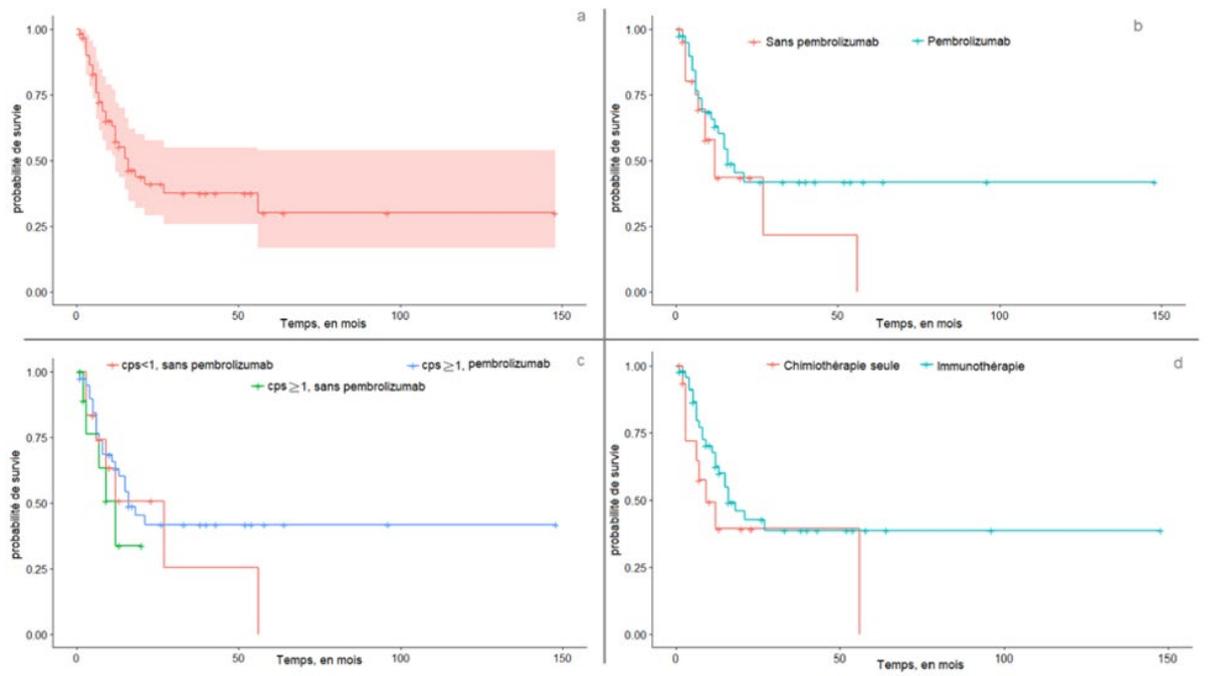


Figure 18 : Estimation de la survie par Kaplan Meier : a. population globale | b. Groupe pembrolizumab vs autre traitement | c. Groupe CPS < 1 et absence de pembrolizumab vs CPS ≥ 1 et pembrolizumab | d. groupe chimiothérapie vs immunothérapie

Concernant les traitements, 46 patients ont bénéficié d'un inhibiteur des points de contrôle immunitaires, parmi lesquels 40 ont reçu du pembrolizumab en première ligne.

VI.2 Étude de concordance inter-observateurs

L'étude de concordance inter-observateurs a porté sur l'ensemble des 66 cas analysables d'IHC PD-L1 pour un CE des VADS au CHUGA. La différence observée du nombre de cas avec l'étude de cohorte est liée au fait que 5 patients avaient bénéficié de plusieurs IHC PD-L1 pour des pièces opératoires et biopsies différentes.

Avant apprentissage et pour le cut-off CPS ≥ 1 , le jeune pathologiste retrouvait un taux de positivité de 69,70 % quand le pathologiste expert retrouvait un taux de positivité de 78,79 %. La concordance globale était de 90,91 % pour un score kappa de Cohen de 0,76 correspondant donc à un accord fort.

Pour le cut-off CPS ≥ 10 , le jeune pathologiste retrouvait un taux de positivité de 27,27 % quand le pathologiste expert retrouvait un taux de positivité de 25,76 %. La concordance globale était de 89,32 % pour un score kappa de Cohen 0,72 correspondant aussi à un accord fort.

Après apprentissage, pour le cut off CPS ≥ 1 , le jeune pathologiste retrouvait un taux de positivité de 77,27 %. La concordance globale était alors de 95,45 % pour un score de kappa de Cohen de 0,87 correspondant cette fois à un accord quasi-parfait. Pour le cut-off CPS ≥ 10 , le jeune pathologiste retrouvait un taux de positivité de 24,24 %. La concordance globale était de 92,42 %, pour un score kappa de Cohen 0,83 correspondant également à un accord quasi-parfait.

Le tableau 7 récapitule l'ensemble des données concernant la concordance inter-observateurs. Il illustre l'ensemble des cas jugés positifs (rectangles colorés) ou négatifs (rectangles blancs) et ce pour les différents cut-offs.

V- DISCUSSION

L'évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie par CPS est actuellement le biomarqueur de référence pour sélectionner les patients pouvant bénéficier du pembrolizumab en première intention dans le cadre de la prise en charge d'un cancer des VADS métastatique ou récidivant non résecable⁽³²⁾. Il est donc indispensable pour les pathologistes de fournir une méthode d'évaluation pratique efficace et reproductible et ce pour les différents organes.

Notre étude regroupe une cohorte de 62 patients pris en charge pour un CE des VADS au CHUGA et ayant bénéficié d'une immunohistochimie anti-PD-L1 entre le 01/01/2020 et le 31/11/2022.

Le sex-ratio de 3,7 : 1 observé dans notre cohorte corrobore les éléments épidémiologiques retrouvés dans ces cancers où le sex-ratio est habituellement de 3 : 1⁽²⁾.

L'âge moyen lors du diagnostic de 65,3 ans est supérieur à celui retrouvé dans la littérature qui est de 50-56 ans⁽²⁾.

Concernant les localisations anatomiques, la plus fréquente était la cavité buccale, suivie de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx conformément aux données épidémiologiques⁽¹⁾.

Les différences observées dans les caractéristiques de notre échantillon sont possiblement en lien avec sa taille plus restreinte que dans les études épidémiologiques ainsi que les critères d'inclusions. En effet, l'étude de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie s'effectue en général pour des stades plus avancés,

métastatiques ou récidivants. Néanmoins, le sex-ratio aussi bien que l'âge, restaient dans des ordres de grandeur comparables.

La médiane de survie de 21 mois est supérieure à celle retrouvée dans l'étude Keynote 48, qui était de 13 mois pour le groupe pembrolizumab + chimiothérapie ; 11,5 mois pour le groupe pembrolizumab seul ; 10,7 mois pour le groupe cétuximab + chimiothérapie, ainsi que celle décrite dans la littérature de 10-13 mois⁽¹⁰⁾.

Cette différence peut être rapportée au manque de recul pour certains patients. En effet, la fin de la période d'inclusion n'était séparée que de 6 mois de la date de fin du recueil des données.

Concernant la positivité du PD-L1, 81 % des patients de notre cohorte étaient considérés comme positifs et avaient donc un score CPS ≥ 1 . Ce taux de positivité est en accord avec celui observé dans la littérature. Dans l'étude de Downes et al.⁽⁴⁸⁾, il était compris entre 67 et 78 % avec le clone 22C3 en fonction des pathologistes et entre 74 et 81% en utilisant le clone E1L3N avec le même cut-off. L'étude Keynote 48⁽¹¹⁾ retrouvait une positivité de PD-L1 de 85 % en utilisant le cut-off CPS ≥ 1 et enfin l'étude de Scott and al. (2019) retrouvait une positivité d'environ 73 % en utilisant le clone SP263⁽⁵⁵⁾.

Ces données suggèrent que le clone QR1 identifie un taux de patients positifs comparable aux autres clones s'agissant du cut-off CPS ≥ 1 chez les patients atteints d'un CE des VADS. Cependant, aucune étude comparative comprenant le clone QR1 et d'autres clones n'a à ce jour et à notre connaissance été menée dans les carcinomes des VADS. Malgré le fait que le taux de patients positifs soit comparable, il est donc impossible d'affirmer que les patients identifiés comme positifs sont bel et bien les mêmes. Cette affirmation devra être confirmée par des études ultérieures.

Concernant le taux de concordance inter-observateurs, en première lecture il était de 90,91 % pour le cut-off CPS ≥ 1 et de 89,39 % pour le cut-off CPS ≥ 10 , correspondant tous deux à un accord fort selon l'interprétation de leurs Kappa de Cohen respectifs de 0,76 et 0,72.

L'accord obtenu sans formation initiale montre que le CPS est un outil facile d'accès et utilisable par des pathologistes non experts avec une reproductibilité forte.

Les taux de concordance retrouvés dans notre étude sont semblables à ceux retrouvés dans l'étude de Downes et al.⁽⁴⁸⁾ pour le même cut-off. En effet, ils trouvaient un taux de concordance de 88 % pour un Kappa de Fleiss 0,636 avec le clone 22C3 et un taux de concordance de 95 % pour un Kappa de Fleiss de 0,851⁽⁴⁸⁾ avec le clone E1L3N.

En deuxième lecture et après un apprentissage approfondi du pathologiste junior par le pathologiste expert, le taux concordance avait augmenté à 95,45 % avec le cut-off CPS ≥ 1 et à 92,42 % avec le cut-off CPS ≥ 10 . Les valeurs Kappa de Cohen atteignaient respectivement à 0,87 et 0,83, passant donc toutes deux d'un accord fort à un accord presque parfait.

Les taux de concordance retrouvés sont en partie supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude de Downes et al.⁽⁴⁸⁾ où la concordance a été mesurée entre pathologistes experts. Néanmoins, cette étude mesurait la concordance entre 3 pathologistes et non 2 pathologistes, où la concordance est donc plus difficile à obtenir.

Nos résultats tendent donc à montrer que bien que le CPS soit un outil facile d'accès, une courte période de formation permet d'atteindre des taux de concordance identiques à ceux retrouvés dans les études de concordance entre pathologistes experts et en fait donc un outil reproductible.

Malgré son apparente difficulté théorique, l'évaluation du CPS est donc fiable et son efficacité sur la SG quand associé à une immunothérapie dans les CE des VADS a été démontrée par les différentes études.

Néanmoins, sa capacité à détecter les patients reste imparfaite et l'étude Keynote 12b a montré que 9 %⁽³⁴⁾ des patients ayant une absence d'expression de PD-L1 en immunohistochimie ont une réponse partielle à l'immunothérapie. Ce constat impose donc la recherche et la mise au point de nouveaux biomarqueurs. La piste de la charge mutationnelle tumorale apparaissant comme prometteuse.

VI- CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Nicolas BER

TITRE :

Concordance inter-observateurs et apprentissage du score combiné positif (CPS) dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures avec le clone QR-1. Une étude unicentrique, rétrospective.

CONCLUSION :

Depuis 2020, l'utilisation du score combiné positif (CPS) dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures au CHU-Grenoble Alpes correspond, en termes de taux de patients positifs, aux données de la littérature. Le CPS apparaît comme un outil facile d'accès, reproductible et fiable pour détecter les patients éligibles à une immunothérapie anti PD1/PD-L1. Dans ce sens, le clone QR1 semble fournir des résultats comparables, en termes de reproductibilité, au clone de référence. Néanmoins, des études de concordances entre clones restent à fournir pour le clone QR1 dans cette indication.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

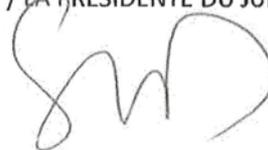
Grenoble, le : 9/10/23

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Valmary Dégano

BIBLIOGRAPHIE :

- 1) The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Cancer today. Disponible : <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- 2) Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. juill 2015;24(3):379-96.
- 3) Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 1 avr 2017;3(4):524.
- 4) Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JCO*. 10 oct 2015;33(29):3235-42.
- 5) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cancer of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 sept 1998;124(9):951.
- 6) El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC Who Classification of Tum ; 2017.
- 7) Saloura V, Langerman A, Rudra S, Chin R, Cohen EEW. Multidisciplinary Care of the Patient with Head and Neck Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. avr 2013;22(2):179-215.
- 8) Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. oct 2014;12(10):1454-87.
- 9) Pignon J, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three

meta-analyses of updated individual data. *The Lancet*. mars 2000;355(9208):949-55.

- 10) Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtness B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J immunotherapy cancer*. déc 2019;7(1):184.
- 11) Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. Nov 2019;394(10212):1915-28.
- 12) Ang KK, Andratschke NH, Milas L. Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. mars 2004;58(3):959-65.
- 13) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 9 févr 2006;354(6):567-78.
- 14) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur R, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between Cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncology*. 1 janv 2010;11(1):21-8.
- 15) Van Der Schroeff MP, De Jong RJB. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral Oncology*. 1 avr 2009;45(4-5):356-60.
- 16) TNM Classification of Malignant tumours, 8th Edition. 2016.
- 17) Hahn SS, Spaulding CA, Kim JA, Constable WC. The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and supraglottic cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. août 1987;13(8):1143-7.

- 18) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenár É, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*. 11 sept 2008;359(11):1116-27.
- 19) Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National Cancer Database Report on Cancer of the Head and Neck : 10-Year Update. *Head & neck*. 1 juin 2009;31(6):748-58.
- 20) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber RS, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1 juill 2010 ; 363(1) : 24-35.
- 21) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenár É, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*. 11 sept 2008b;359(11):1116-27.
- 22) Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 1 avr 2008;26(1):677-704.
- 23) Cramer JD, Burtneß B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: recent advances and future directions. *Oral Oncology*. 1 déc 2019;99:104460.
- 24) Gavrielatou N, Doulmas S, Economopoulou P, Foukas P, Psyrris A. Biomarkers for immunotherapy response in head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 1 mars 2020;84:101977.
- 25) Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, Phase 1B trial. *Lancet Oncology*. 1 juill 2016;17(7):956-65.
- 26) Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent Squamous-Cell carcinoma of the head and neck. *The New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.
- 27) Ferris RL, Blumenschein G, Harrington K, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, et al. Abstract CT021: Tumor-associated immune cell PD-L1

- expression and peripheral immune profiling: Analyses from CheckMate 141. *Cancer Research*. 1 juill 2017;77(13_Supplement):CT021-CT021.
- 28) Cohen EEW, Soulières D, Tourneau CL, Dinis J, Licitra L, Ahn M, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, Phase 3 study. *The Lancet*. 1 janv 2019b;393(10167):156-67.
- 29) Agilent dako. PD-L1 Dako 22C3 pharmDX interpretation Manual – non small cell lung carcinoma. 2017. Disponible sur: https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf
- 30) Vennapusa B, Baker BM, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 1 févr 2019;27(2):92-100.
- 31) Agilent dako. PD-L1 IHC dako 22C3 pharmDX interpretation Manual – urothelial carcinoma. 2018. Disponible sur: https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf
- 32) KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC). Haute Autorité de Santé. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec
- 33) Daud A, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed Death-Ligand 1 expression and response to the Anti-Programmed Death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. déc 2016;34(34):4102-9.
- 34) 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. *British Journal of Cancer*. 29 juin 2018;119(2):153-9.

- 35) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
- 36) Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank CU, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 9 oct 2015;350(6257):207-11.
- 37) Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 12 oct 2018;362(6411):eaar3593.
- 38) Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M, Kuo FC, Shivdasani P, Frieden A, et al. Frameshift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer. *JCI Insight*. 22 févr 2018;3(4):e98811.
- 39) Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *Journal of Clinical Investigation*. 26 juin 2017;127(8):2930-40.
- 40) Spranger S, Koblish HK, Horton B, Scherle P, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8+ T cells directly within the tumor microenvironment. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 1 janv 2014;2(1):3.
- 41) Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EH, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 26. nov 2014;515(7528):568-71.
- 42) Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tân PF, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 20 oct 2014;32(30):3365-73.
- 43) Partlová S, Bouček J, Kloudová K, Lukešová E, Zábrodský M, Grega M, et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2 janv 2015;4(1):e965570.

- 44) Routy B, Chatelier EL, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
- 45) Shin JM, Luo T, Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH, Kapila YL. Microbial Communities Associated with Primary and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma – A High Fusobacterial and Low Streptococcal Signature. *Sci Rep*. 30 août 2017;7(1):9934.
- 46) Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol*. 3 mai 2018;9:862.
- 47) Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology*. févr 2021;53(2):141-56.
- 48) Downes M, Slodkowska E, Katabi N, Jungbluth AA, Xu B. Inter- and Intraobserver Agreement of Programmed Death Ligand 1 scoring in head and neck squamous cell carcinoma, urothelial carcinoma and breast carcinoma. *Histopathology*. 9 sept 2019;76(2):191-200.
- 49) Agilent dako. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Disponible sur : https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29314_22c3_pharmDx_hnsccl_interpretation_manual_us.pdf
- 50) Ventana PD-L1 (SP142) Assay (CE IVD). Diagnostics. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay2.html>
- 51) Dako PD-L1 (28-8) Chemical analysis, life sciences, and diagnostics | Agilent. Disponible sur: <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-28-8-overview>
- 52) Ventana PD-L1 (SP263) Assay (CE IVD). Diagnostics. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp263-assay.html>

- 53) Loghin A, Nechifor-Boilă A, Borda A, Nechifor-Boilă IA, Voidazan S, Decaussin-Petrucci M. Programmed death ligand-1 (PD-L1) immunohistochemical assessment using the QR1 clone in muscle-invasive urothelial carcinomas: a comparison with reference clones 22C3 and SP263. *Virchows Arch.* févr 2022;480(2):303-13.
- 54) Brandone N, Mascaux C, Caselles K, Rouquette I, Lantuéjoul S, García S. Validation of the QR1 antibody for the evaluation of PD-L1 expression in Non–Small cell lung adenocarcinomas. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* 1 janv 2020;28(1):23-9.
- 55) Scott M, Wildsmith S, Ratcliffe M, Al-Masri H, Scorer PW, Barker C, et al. Comparison of patient populations identified by different PD-L1 assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Annals of Oncology.* oct 2018;29:viii375.
- 56) O'Malley DP, Yang Y, Boisot S, Sudarsanam S, Wang J, Chizhevsky V, et al. Immunohistochemical detection of PD-L1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory : observations based upon 62,896 cases. *Modern Pathology.* 1 juill 2019;32(7):929-42.
- 57) Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement.* 1 avr 1960;20(1):37-46.
- 58) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1 mars 1977;33(1) : 159.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **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.

”