



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025

N°76

***PREDICTION DE L'EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE
PAR DEEP LEARNING A PARTIR DE L'IMAGE
HISTOPATHOLOGIQUE DANS LES CARCINOMES
EPIDERMOIDES ORL***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **09/04/2025**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

LAURENT Martin
Né le 03/04/1996 à NIMES (30)

Sous la direction du Dr BENZERDJEB Nazim

COMPOSITION DU JURY

Présidente

Madame la professeure **Alexandra TRAVERSE-GLEHEN**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Lyon Sud

Membres du jury

Monsieur le professeur **Philippe CERUSE**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier – Hôpital de la Croix-Rousse

Monsieur le professeur **Julien PERON**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Lyon Sud

Directeur :

Monsieur le docteur **Nazim BENZERDJEB**

Maître de Conférence Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Lyon Sud

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président Frédéric FLEURY

Président du Comité de Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud-
Charles Mérieux Doyen : Carole BURILLON

Institut des Sciences Pharmaceutiques
Et Biologiques (ISPB) Directrice : Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques
De Réadaptation (ISTR) Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des
Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières
Et Assurances (ISFA) Directeur : Nicolas LEBOISNE

Observatoire de Lyon Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat
Et de l'Education (ESPE) Directeur : Alain MOUGNIOTTE

LISTE DES ENSEIGNANTS 2024/2025

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 2		
ADHAM	MUSTAPHA	Chir viscer et digest
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COLIN	CYRILLE	Epid., éco. santé
COTTIN	VINCENT	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	THIERRY	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiol. imag. médi.
DUMONTET	CHARLES	Hémato ; transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérap méd douleur ; addictologie
HONNORAT	JEROME	Neurologie
JOURNEAU	Pierre	Chir. infantile
LINA	BRUNO	Bact-vir ; Hyg.hosp.
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chir.thor. & cardio.
RIVOIRE	MICHEL	Cancéro ; radiothér.
RODE	GILLES	Méd. phys. réadapt.
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epid., éco. santé
TRUY	ERIC	O.R.L.
TURJMAN	FRANCIS	Radiol. imag. médi.
VANDENESCH	FRANCOIS	Bact-vir ; Hyg.hosp.
ZOULIM	FABIEN	Gastroentér ; hépat ; addict

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 1

ADER	FLORENCE	Maladie infect. ; mal. trop.
ARGAUD	LAURENT	Méd intens réanim
AUBRUN	FREDERIC	Anesth réa Méd peri opér
BADET	LIONEL	Urologie
BERTHEZENE	YVES	Radiol. imag. médi.
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Méd.& santé au trav.
CHEDOTAL	ALAIN	Biol. cellulaire
DARGAUD	GAMZE YESIM	Hémato ; transfusion
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anat. cytol. path.
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesth réa Méd peri opér
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JULLIEN	DENIS	Derm.-vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentér ; hépat ; addict
MABRUT	JEAN-YVES	Chir viscer et digest
MICHEL	PHILIPPE	Epid., éco. santé
PICOT	STEPHANE	Parasit. mycologie
RAVEROT	GERALD	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancéro ; radiothér.
ROUVIERE	OLIVIER	Radiol. imag. médi.
ROY	PASCAL	Biostat. inf.méd. TC
SCHAEFFER	LAURENT	Biol. cellulaire
VANHEMS	PHILIPPE	Epid., éco. santé
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biol. cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiol. imag. médi.
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anat. cytol. path.
COLOMBEL	MARC	Urologie

CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COTTON	FRANCOIS	Radiol. imag. médi.
COURTOIS	SOPHIE	Méd. phys. réadapt.
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesth réa Méd peri opér
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gyn-obst ; gyn. méd
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epid., éco. santé
DUMORTIER	JEROME	Gastroentér ; hépat ; addict
FANTON	LAURENT	Méd. lég. & droit santé
FERRY	TRISTAN	Maladie infect. ; mal. trop.
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiol. imag. médi.
HENAINE	ROLAND	Chir.thor. & cardio.
HOT	ARNAUD	Méd int. ; gériatrie ; addicto
HUISSOUD	CYRIL	Gyn-obst ; gyn. méd
JARRAUD	SOPHIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesth réa Méd peri opér
MERLE	PHILIPPE	Gastroentér ; hépat ; addict
MURE	PIERRE-YVES	Chir. infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chir viscer et digest
POULET	EMMANUEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Méd intens réanim
RIMMELE	THOMAS	Anesth réa Méd peri opér
ROBERT	MAUD	Chir viscer et digest
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
SAOUD	MOHAMED	Psychiat. d'adultes ; addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
WATTEL	ERIC	Hémato ; transfusion

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE

BOUVET	LIONEL	Anesth réa Méd peri opér
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gyn-obst ; gyn. méd
COUR	MARTIN	Méd intens réanim
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chir vasc ; méd vasc
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancéro ; radiothér.
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie ; addictologie
EKER	OMER	Radiol. imag. médi.
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chir. maxill. & stom
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epid., éco. santé
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiat. d'adultes ; addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophys. méd. nucl.
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Bioch. biol. moléc.
MAURY	Jean-Michel	Chir.thor. & cardio.
MECHTOUFF	Laura	Neurologie
MEYRONET	DAVID	Anat. cytol. path.
MILLON	ANTOINE	Chir vasc ; méd vasc
MOHKAM	KAYVAN	Chir viscer et digest
MONNEUSE	OLIVIER	Chir viscer et digest
NATAF	SERGE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentér ; hépat ; addict
SAINTIGNY	PIERRE	Cancéro ; radiothér.
SAVELON	Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
SI MOHAMED	Salim	Radiol. imag. médi.
THIBAUT	HELENE	Physiologie
VILLANI	AXEL	Derm.-vénérologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Anatomie
YORDANOV	Youri	Médecine d'urgence

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 1 ^{ère} CLASSE		
LETRILLIART	LAURENT	Médecine générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2 ^{ème} CLASSE		
CHANELIERE	Marc	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE		
DE LA POIX DE FREMINVILLE	Humbert	Médecine Générale
FARGE	Thierry	Médecine Générale
LAINE	Xavier	Médecine Générale
PIGACHE	Christophe	Médecine Générale
ZORZI	Frédéric	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - AUTRES DISCIPLINES		
GAZARIAN	Aram	Chir orthop
GEOFFRAY	Marie-Maude	Pédopsychiatrie
KHALFALLAH	Sonia	ORL
JUNG	Julien	Neurologie
PERCEAU-CHAMBARD	Elise	Médecine palliative
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	Catherine	Cancérologie
BAILLY	Olivier	Gastroentérologie
MOREL- JOURNAL	Nicolas	Urologie
MELY	Laurent	Pédiatrie
DAUWALDER	Olivier	Bactériologie - virologie
TOURNEBISE	Hubert	Médecine physique et de réadaptation

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTIENS HOSPITALIERS - CLASSE EXCEPTIONNELLE		
BENCHAI	MEHDI	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
BRINGUIER	PIERRE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasit. mycologie
PIATON	ERIC	Histo. Embryo. Cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophys. méd. nucl.
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anat. cytol. path.
VOIGLIO	ERIC	Anatomie

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTIENS HOSPITALIERS - HORS CLASSE		
CHALABREYSSE	LARA	Anat. cytol. path.

HERVIEU	VALERIE	Anat. cytol. path.
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasit. mycologie
PLOTTON	INGRID	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostat. inf.méd. TC
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Bioch. biol. moléc.
TRISTAN	ANNE	Bact-vir ; Hyg.hosp.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BONTEMPS	LAURENCE	Biophys. méd. nucl.
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
BOULEZ ROUCHER	FLORENCE	Bioch. biol. moléc.
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bact-vir ; Hyg.hosp.
CORTET	MARION	Gyn-obst ; gyn. méd
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JOSSET	LAURENCE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
PINA JOMIR	GERALDINE	Biophys. méd. nucl.
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anat. cytol. path.
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Bioch. biol. moléc.
MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE		
BALANCA	BAPTISTE	Anesth réa Méd peri opér
BARBA	THOMAS	Méd int. ; gériatrie ; addicto
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentér ; hépat ; addict
BEURIAT	Pierre-Aurélien	Neurochirurgie
BITKER	LAURENT	Méd intens réanim
BOCCALINI	SARA	Radiol. imag. médi.
CONRAD	Anne	Maladie infect. ; mal. trop.
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DUPIEUX CHABERT	CELINE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
DUPONT	DAMIEN	Parasit. mycologie
FLAUS	Anthime	Biophys. méd. nucl.

GARNIER-CRUSSARD	Antoine	Méd int. ; gériatrie ; addicto
GRINBERG	DANIEL	Chir.thor. & cardio.
KOENIG	ALICE	Immunologie
LASOLLE	Hélène	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
LEAUNE	Edouard	Psychiat. d'adultes ; addictologie
LILOT	MARC	Anesth réa Méd peri opér
MAINBOURG JARDEL	SABINE	Thérap méd douleur ; addictologie
PASQUER	ARNAUD	Chir viscer et digest
SIMONET	THOMAS	Biol. cellulaire
VIPREY	MARIE	Epid., éco. santé

MAITRES DE CONFÉRENCE - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2ème CLASSE

LAMORT-BOUCHE	MARION	Médecine générale
---------------	--------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE
--

BREST	Alexandre	Médecine Générale
PERROTIN	Sofia	Médecine Générale
SEVIN née MATHIEU	Carla	Médecine Générale

PROFESSEUR EMERITES

Les professeurs émérites peuvent participer à des jury de thèses ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endo.diab.mal. métab
CHASSARD	Dominique	
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et Droit de la santé
DELAHAYE	François	
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospital.
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GCHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Claude	Méd intens réanim
GUERIN	Jean François	Biologie et Médecine développ.et Reprod.
GUEYFFIER	François	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie

MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie ; obstétrique
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; Transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
MORNEX	Jean-François	
MOULIN	PHILIPPE	
NEGRIER	Claude	Hématologie ; Transfusion
NEGRIER	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
PONCHON	Thierry	Gastroentér
PUGEAT	Michel	Endocrinologie et maladies métaboliques
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; Hépatologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et Histologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble des membres du jury.

A madame la professeure Alexandra TRAVERSE-GLEHEN, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie également pour votre encadrement et votre enseignement en hématopathologie.

A monsieur le professeur Philippe CERUSE, merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise de chirurgien ORL.

A monsieur le professeur Julien PERON, merci d'avoir accepté de participer à ce jury et d'apporter votre expertise d'oncologue médical.

A monsieur le docteur Nazim BENZERDJEB, merci de m'avoir proposé de participer et de m'avoir guidé tout le long de ce travail. Ta gentillesse, ton optimisme et à ta soif de découverte ont été indispensables pour le mener à bien, y compris quand il s'est avéré un peu plus difficile que prévu. Merci de m'avoir fait découvrir ce domaine de l'IA, passionnant mais complexe, qui va avoir de plus en plus d'impact sur nos vies professionnelles et personnelles à tous.

-

Je remercie également chaleureusement toutes les équipes médicales et techniques des laboratoires de Lyon Sud, Lyon Est et de Valence, qui m'ont accueilli et formé ces dernières années.

-

Un grand merci à tous mes co-internes, passés et présents, pour leur gentillesse et l'entraide qui a toujours prévalu. Même si je ne vous cite pas tous individuellement sachez que vous avez tous été géniaux !

Merci à mes amis, Caroline, Florence et Théo, pour votre amitié précieuse depuis toutes ces années.

-

Merci du fond du cœur à toute ma famille, et notamment mes parents et mon frère, pour leur amour et leur soutien indéfectible depuis ma naissance et qui m'ont permis d'être là aujourd'hui !

Merci à toi Océane pour ton amour et ton soutien sans faille depuis bientôt 4 ans, j'ai hâte de partir à l'aventure avec toi pendant encore longtemps !

Merci à Merlin et Radagast, maîtres félins de la maisonnée, qui m'ont soutenu à leur manière (en faisait la sieste) pendant que j'annotais mes lames numérisées ou écrivais ce manuscrit.

LISTE DES ABREVIATIONS :

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CE : Carcinome Epidermoïde

CLB : Centre Léon Bérard

CPS : Combined Positive Score

DL : Deep Learning

EBV : Epstein Barr Virus

HCL : Hospices Civils de Lyon

HNSCC : Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

IA : Intelligence artificielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MIL : Multiple Instance Learning

ML : Machine learning

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SIL : Single Instance Learning

TDM : TomoDensitoMétrie

TEP-scanner : Tomographie par Émission de Positrons scanner

TNM : Tumor Node Metastasis (classification)

TPS : Tumor Proportion Score

UICC : Union for International Cancer Control

VADS : Voies Aérodigestives Supérieures

TABLE DES MATIERES

Composition du jury	2
Liste des présidents, doyens et directeurs de l'Université Claude Bernard Lyon 1	3
Faculté de médecine Lyon Est, liste des enseignants 2024/2025	4
Serment d'Hippocrate	12
Remerciements	13
Liste des abréviations	14
Partie 1 : Généralités et revue de la littérature	17
I – Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	18
1. Epidémiologie et facteurs de risque	18
2. Diagnostic et stadification	18
i. Clinique et bilan diagnostic.....	18
ii. Aspect histopathologique	19
iii. Facteurs pronostics	21
3. Prise en charge thérapeutique hors immunothérapie	21
II – Immunothérapie dans les carcinomes épidermoïdes ORL	22
1. Mécanisme d'action	22
2. Indications et preuves cliniques dans les carcinomes épidermoïdes ORL	23
i. Efficacité et essais cliniques clés	23
ii. Réponse thérapeutique	24
3. Facteurs prédictifs de réponse	25
III – Intelligence artificielle en histopathologie.....	26
1. Principes généraux de l'intelligence artificielle	26
2. Applications actuelles de l'IA en histopathologie	28
Partie 2 : Prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans les carcinomes épidermoïdes ORL à partir de la lame d'HES.....	30
I – Introduction	31
II – Matériel et méthodes	31
1. Population d'étude et collecte des données.....	31
2. Préparation et numérisation des échantillons	32
3. Développement du modèle d'intelligence artificielle	32
4. Analyse statistique	34

III – Résultats	34
1. Caractéristiques clinico-pathologiques des cohortes des HCL et CLB	34
2. Résultats du modèle de Deep Learning	38
IV – Discussion	40
Conclusions	42
Bibliographie	44

Partie 1 : Généralités et revue de la littérature

I - Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

1. Épidémiologie et facteurs de risque

Les cancers de la tête et du cou représentent le 7ème type de cancer le plus fréquent dans le monde, avec 660 000 nouveaux cas et 325 000 décès annuels en 2020 (1). Il s'agit d'un ensemble de tumeurs malignes regroupant des cancers de plusieurs localisations, tous situés le long de la filière des voies aérodigestives supérieures (VADS). Les zones anatomiques atteintes sont la cavité orale, le pharynx (subdivisé en naso-, oro-, et hypopharynx), et le larynx. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde (CE), qui constitue plus de 90% de l'ensemble des cas (2). Le sex ratio est de 3 à 4 hommes pour 1 femme. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans, avec une variabilité selon la localisation et les facteurs de risques. Alors que l'incidence globale au niveau mondial est en augmentation (1), avec des différences selon les régions, l'incidence diminue dans les pays développés, à l'exception d'une augmentation récente de l'incidence des carcinomes oropharyngés HPV-liés (3).

L'étiologie des CE des VADS est multifactorielle. Les principaux facteurs favorisant, toutes localisations confondues, sont la consommation de tabac et d'alcool, avec un effet synergique en cas de co-consommation (4). L'infection par les HPV oncogènes en particulier le sérotype 16, est principalement associée au carcinome oropharyngé (5).

2. Diagnostic et stadification

i. Clinique et bilan diagnostique

La symptomatologie des CE des VADS est polymorphe et dépend de la localisation tumorale (6). Les tumeurs de la cavité orale se manifestent principalement par une ulcération muqueuse et des douleurs. Les tumeurs de l'oropharynx et de l'hypopharynx se manifestent plus tardivement du fait d'une localisation moins accessible. Les symptômes sont une dysphagie, une odynophagie ou une otalgie. Les tumeurs du larynx interfèrent avec la fonction phonatoire et se manifestent

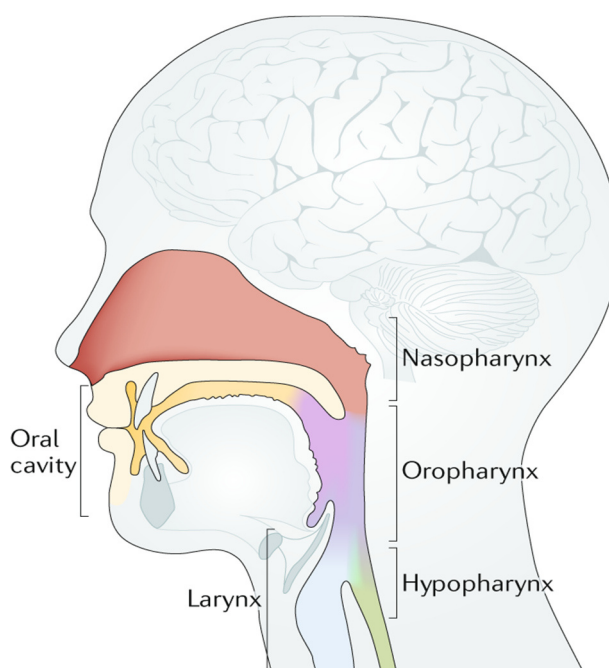


Figure 1 : Régions anatomiques des VADS.

Source : adapté de Cramer JD, Burtneß B, Le QT, Ferris RL. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16(11), 669–683.

plus précocement avec une dysphonie. Les découvertes fortuites sont possibles, y compris à un stade avancé, avec un risque de dyspnée et d'obstruction des voies aériennes.



Figure 2 : Aspect clinique d'un carcinome épidermoïde du bord de langue : lésion ulcérée.

Source : Head and neck cancer. Argiris, Athanassios et al. The Lancet. 2008; 371(9625):1695-709.

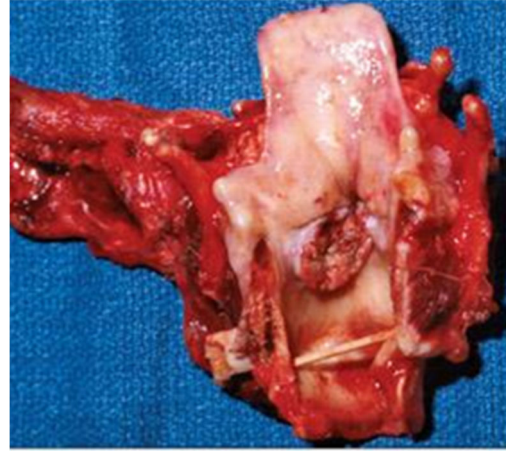


Figure 3 : Carcinome épidermoïde laryngé sur pièce d'exérèse.

Source : Head and neck cancer. Argiris, Athanassios et al. The Lancet. 2008; 371(9625):1695-709.

ii. Aspect histopathologique

Le gold standard du diagnostic des CE des VADS est l'examen histopathologique avec la mise en évidence de cellules tumorales (7).

L'aspect histologique du CE est celui de cellules épithéliales cohésives comportant des atypies cyto-nucléaires. Il s'y associe un degré variable de kératinisation et une activité mitotique élevée, témoin d'une prolifération accrue. Le grade histopathologique (bien, moyennement ou peu différencié) est évalué selon le degré de kératinisation et la ressemblance de la tumeur à l'épithélium normal (8). La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit également plusieurs sous-types histologiques, souvent associés à des localisations préférentielles et parfois à un pronostic différent du carcinome conventionnel. Il s'agit du carcinome verruqueux, du carcinome basaloïde, du carcinome à cellules fusiformes, et du carcinome adénoquameux et lymphoépithélial (9).

Les cellules carcinomateuses sont soutenues par un stroma. Il peut être inflammatoire ou desmoplasique, constitué par un tissu collagénique épais et pauvre en cellules.

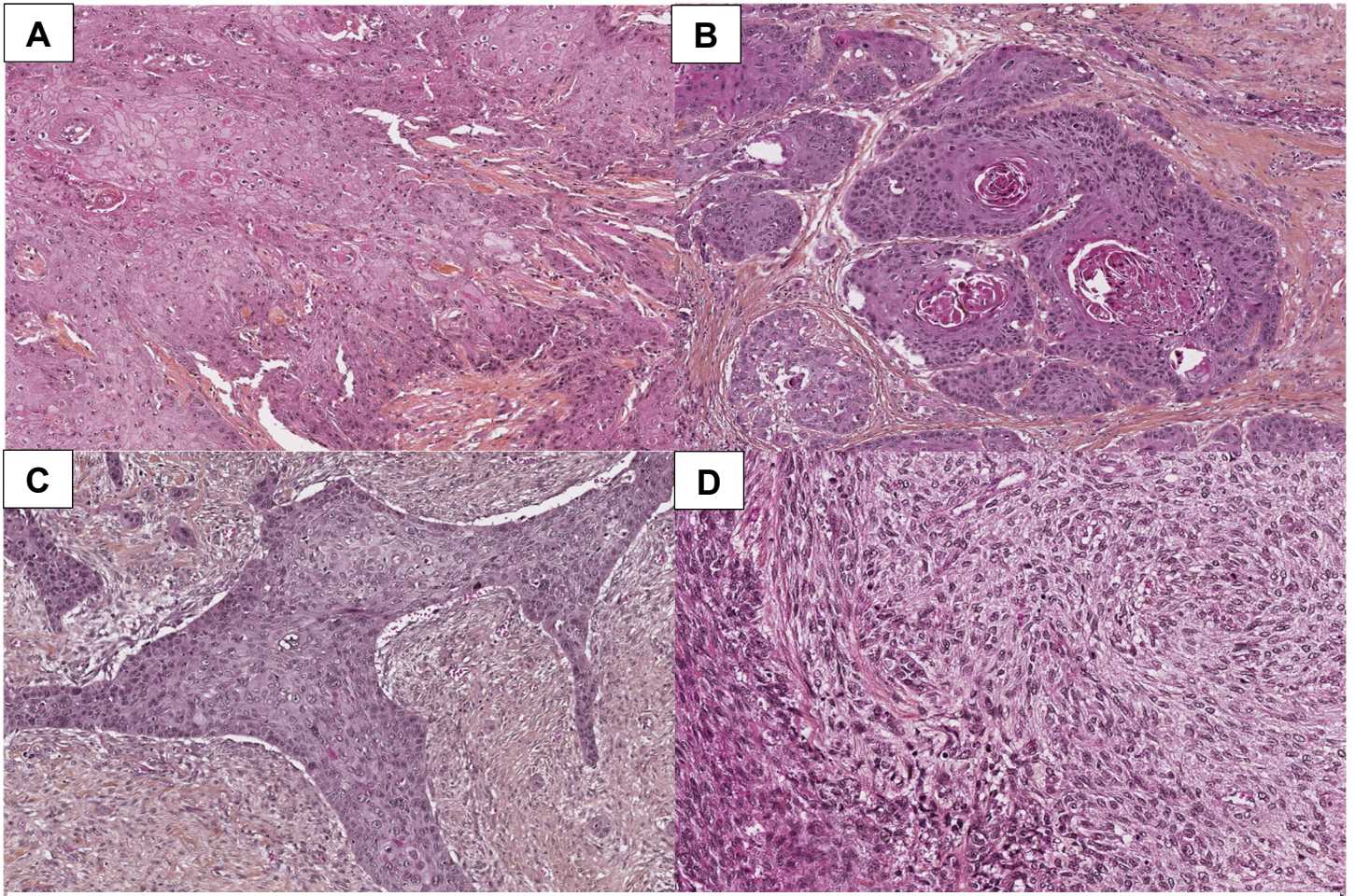


Figure 4 : Illustrations d'un CE bien différencié (A, x20), moyennement différencié (B, x20), peu différencié (C, x20), et d'un CE à cellules fusiformes (D, x40).

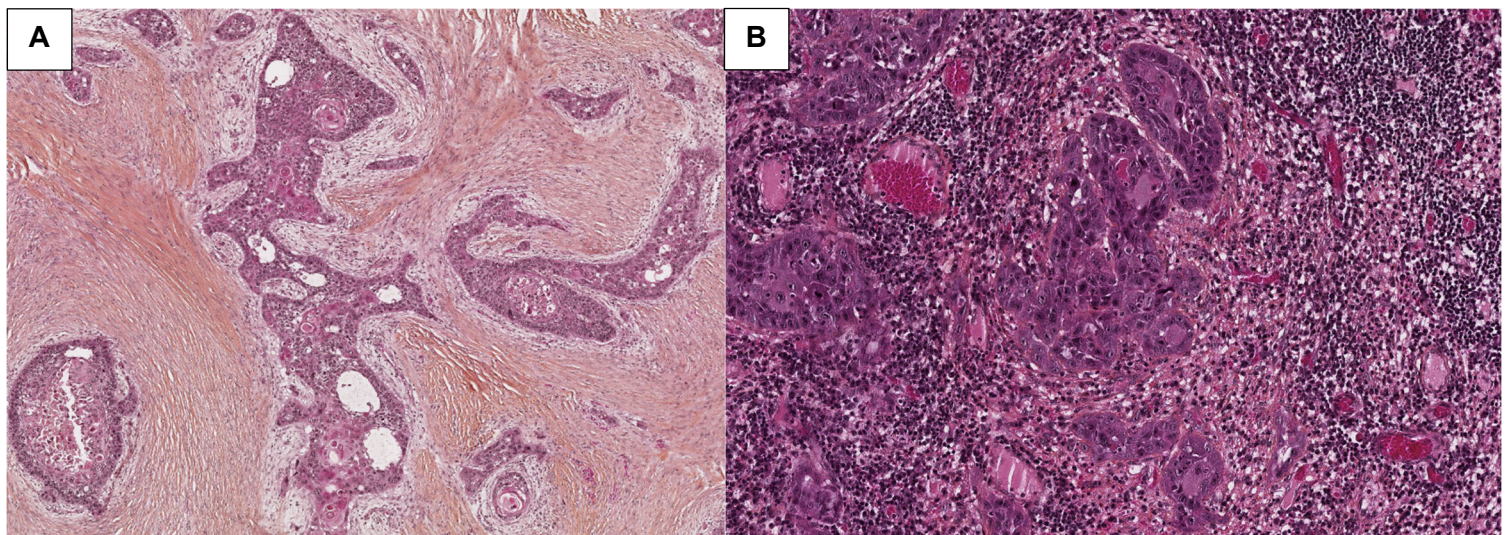


Figure 5 : Illustration d'un CE avec un stroma desmoplasique (A, x10), et d'un CE avec un stroma inflammatoire (B, x20).

Les cellules carcinomateuses expriment les marqueurs épithéliaux en immunohistochimie (cytokératines, CAM5.2), ainsi que les protéines p40 et p63. Ces marqueurs ne sont pas

spécifiques d'une localisation oto-rhino-laryngologique (10).

iii. Facteurs pronostics

Les facteurs pronostics sont :

- Cliniques : état général du patient, localisation tumorale
- Histopathologiques : statut HPV, épaisseur du contingent tumorale infiltrant, présence d'engainements péri-nerveux, d'embolies lympho-vasculaires, nombre de métastases ganglionnaires, présence de rupture capsulaire en cas de métastases ganglionnaires, et qualité des marges d'exérèses si une chirurgie est réalisée (11).

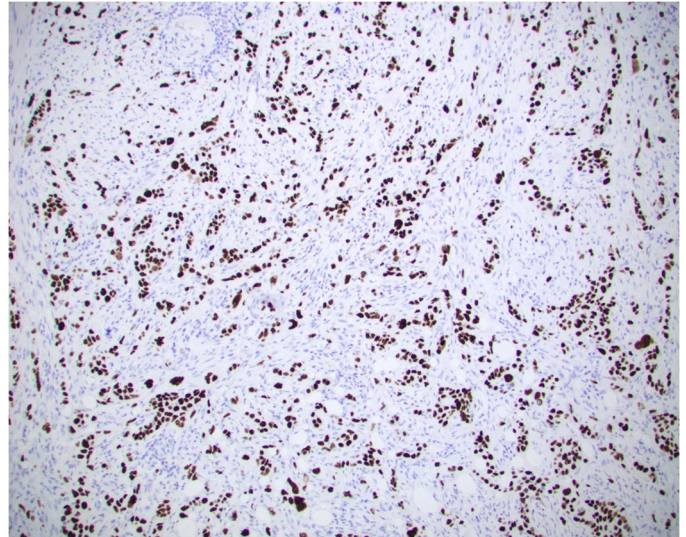


Figure 6 : marquage nucléaire des cellules carcinomateuses par l'anticorps anti p40. Source : <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp40.html>

3. Prise en charge thérapeutique hors immunothérapie

La prise en charge thérapeutique des CE des VADS doit être réalisée de préférence en centre expert et par une équipe pluridisciplinaire (12).

La chirurgie d'exérèse carcinologique est un des principaux traitements curatifs, avec la radiothérapie. La résection est idéalement en bloc et en zone saine, avec une marge minimale de 5 mm (13). Il est associé un curage ganglionnaire qui peut être ipsi- ou bilatéral. La radiothérapie constitue une alternative à la chirurgie d'exérèse, elle est associée à un meilleur pronostic fonctionnel (6). Elle peut compléter la chirurgie en adjuvant avec ou sans chimiothérapie, notamment en cas de facteurs pronostics défavorables (marges de résection positives, rupture capsulaire de métastase ganglionnaire...) (14). Une ré-irradiation est rarement possible au risque d'une toxicité trop importante.

Les traitements systémiques à type de chimiothérapie cytotoxique et thérapies ciblées sont utilisés pour les carcinomes ORL de stade avancé, récidivants ou métastatiques. Ils sont souvent couplés à une radiothérapie (radiochimiothérapie concomitante). Il peut s'agir soit de cisplatine pour potentialiser la radiothérapie en adjuvant après chirurgie, soit de polychimiothérapies en situation de récidive ou métastatique. Les protocoles sont à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à du 5-FU et un taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou du cétuximab (anticorps monoclonal anti-EGFR). Les principaux protocoles sont le TPF (sel de platine, 5-FU, docétaxel), EXTREME (sel de platine, 5-FU, cetuximab) et TPEX (sel

de platine, cetuximab, docetaxel). En situation palliative, il peut être utilisé des monochimiothérapies à base de paclitaxel, méthotrexate ou gemcitabine. Les polychimiothérapies présentent toutefois des toxicités fréquentes et souvent majeures, de grade 3 ou 4, et leur efficacité en situation récidivante ou métastatique est faible (15).

II. Immunothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

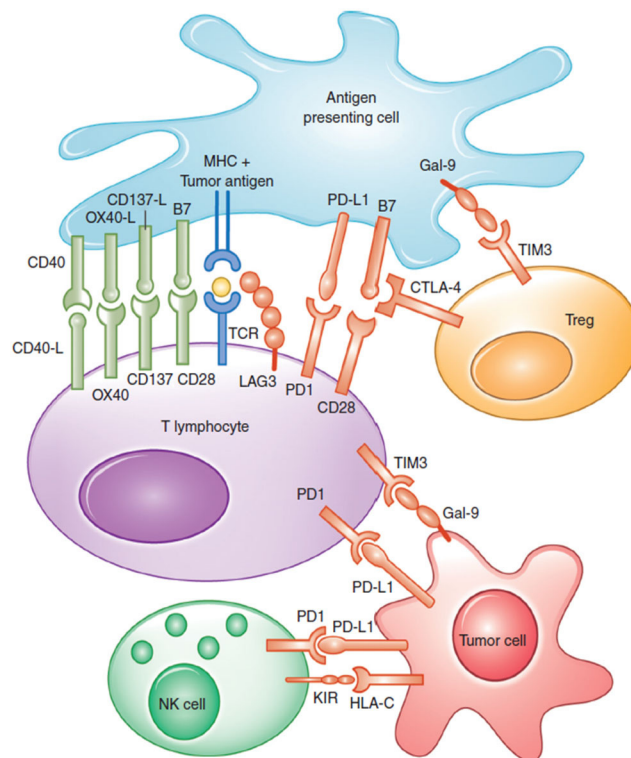


Figure 7 : Interactions immunologiques entre les différentes cellules immunitaires et les cellules tumorales. Source : Head and neck cancers Evidence-based treatment, A Argiris, RL Ferris, DI Rosenthal. 2018. p166.

1. Mécanismes d'action

Pour se maintenir et croître, la prolifération tumorale doit échapper à la surveillance immunitaire qui est principalement assurée par les lymphocytes T et NK (16). Il a été identifié de multiples mécanismes d'échappement, comprenant la diminution de la présentation antigénique, un blocage du recrutement de cellules immunitaires, la sécrétion de cytokines immunosuppressives (TGF- β , PGE2, IL-10) et l'expression de récepteurs inhibiteurs (PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) (17). Ces mécanismes d'échappement sont autant de potentielles cibles thérapeutiques. Parmi eux, les anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle immunitaire, en particulier les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), de PD-L1 (durvalumab, avelumab, atezolizumab) ou de CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab),

permettent de réactiver la fonctionnalité des lymphocytes T et de rétablir une réponse antitumorale efficace (18).

2. Indications et preuves cliniques dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

i. Efficacité et essais cliniques clés

L'efficacité de l'immunothérapie dans les CE des VADS a été démontrée en situation récidivante ou métastatique (19). Deux approches ont émergé, en premier lieu l'utilisation en monothérapie d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires anti-PD-1/PD-L1, avec des essais cliniques majeurs tels que CheckMate 141 (nivolumab) et KEYNOTE-040 (pembrolizumab). Ces essais ont démontré un bénéfice de survie par rapport à une chimiothérapie standard. Par la suite, KEYNOTE-048 a validé l'utilisation du pembrolizumab, seul pour des tumeurs ayant une expression de PD-L1 suffisante (CPS > 1), ou associé à la chimiothérapie. D'autres essais ont évalué la combinaison de différents anticorps (CheckMate 651 et 714 avec nivolumab et ipilimumab, CONDOR avec durvalumab et tremelimumab) ou encore l'association du nivolumab avec la radiothérapie (NCT02684253). Ces essais n'ont pas démontré de supériorité statistique majeure en faveur des associations d'immunothérapies ou avec la radiothérapie.

Dans les formes localement avancées, plusieurs études s'intéressent à l'ajout de l'immunothérapie à la radiochimiothérapie standard, mais les essais de phase III comme KEYNOTE-412 (pembrolizumab) ou JAVELIN HN 100 (avelumab) n'ont pas montré d'amélioration notable de la survie (19). Cette stratégie reste explorée pour les CE liés à l'HPV, dans une optique de dé-intensification thérapeutique, afin de limiter les toxicités. L'immunothérapie est également testée dans de nombreux essais en néo-adjuvant avant la chirurgie, avec une poursuite éventuelle en post-opératoire selon la réponse pathologique.

Les résultats des essais ont mené à une approbation réglementaire des anti-PD-1, nivolumab et pembrolizumab, en 2e ligne de traitement pour les CE des VADS récidivants ou métastatiques, après échec d'une ligne de traitement comportant un sel de platine. Le pembrolizumab dispose également d'une AMM en 1ère ligne de traitement en association à la chimiothérapie, ou en monothérapie en cas de CPS > 1 (20). La stratégie thérapeutique pour les CE des VADS en rechute ou métastatique a donc été modifiée et repose sur l'immunothérapie, parfois associée à la chimiothérapie.

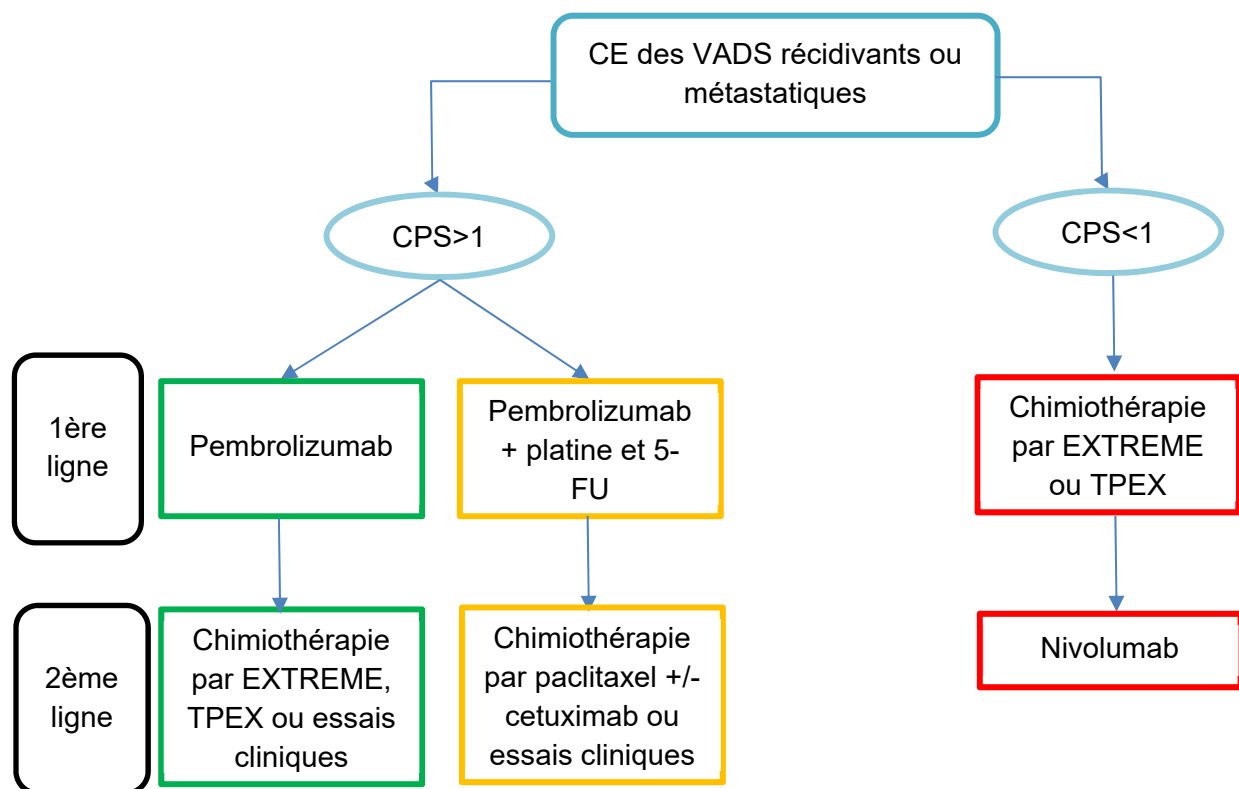


Figure 8 : Stratégie thérapeutique pour les CE des VADS récidivants ou métastatiques.

Source : adapté du site Oncologik

ii. Réponse thérapeutique

De manière générale, les taux de réponse se situent autour de 20% des patients, avec des variabilités selon les molécules utilisées (19). Le délai d'action est plus long par rapport aux traitements standards. Dans certains cas les réponses peuvent être excellentes, avec disparition complète de la tumeur et des métastases, et prolongées, y compris après arrêt de l'immunothérapie (15).

Les critères classiques pour évaluer la réponse thérapeutique, RECIST 1.1, sont mal adaptés à l'immunothérapie qui peut provoquer des réponses atypiques (par exemple, une progression initiale suivie d'une réponse). Il a été développé de nouveaux critères comme iRECIST et imRECIST pour mieux prendre en compte les particularités de l'immunothérapie. L'objectif principal est d'éviter un arrêt précoce du traitement en cas de progression, qui n'est pas toujours synonyme d'échec thérapeutique. Ces critères plus récents sont utilisés lors d'essais cliniques mais l'évaluation en pratique utilise toujours les critères RECIST 1.1 (21).

3. Facteurs prédictifs de réponse

Les résultats des essais cliniques, dans lesquels seule une fraction de patients répond au traitement mais parfois de manière durable, ont montré la nécessité de sélectionner les patients répondeurs pour optimiser la prise en charge thérapeutique. De nombreux marqueurs pour prédire la réponse de l'immunothérapie ont été explorés comme l'expression de la protéine PD-L1, la charge mutationnelle tumorale, et la présence des cellules immunitaires antitumorales en péri- et intra tumoral.

L'expression de la protéine PD-L1 par les cellules tumorales et immunitaires est actuellement le seul facteur utilisé en routine. L'évaluation se fait par immunohistochimie, avec deux méthodes possibles, le TPS ou le CPS. Le TPS correspond au pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 sur l'ensemble des cellules tumorales viables. Le CPS est le ratio des cellules tumorales et cellules immunitaires exprimant PD-L1 sur l'ensemble des cellules tumorales viables, multiplié par 100. Dans les CE des VADS, le CPS, choisi pour les essais du pembrolizumab, est la méthode utilisée en routine (22). Le CPS a montré son intérêt dans l'essai KEYNOTE-48, avec un taux de réponse augmentant avec le CPS (23). Néanmoins dans l'essai KEYNOTE-055, le taux de réponse des patients avec CPS < 1 était significatif (12%) par rapport à ceux avec un CPS>1 (18%) (24). Une absence d'expression de PD-L1 n'est donc pas forcément prédictive d'une absence d'efficacité thérapeutique. Plusieurs hypothèses ont été rapportées comme l'hétérogénéité spatiale intra-tumorale de l'expression de PD-L1 (25), ou hétérogénéité temporelle, l'expression pouvant être modifiée par les autres traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) (26).

L'accumulation de mutations somatiques, fréquente dans les carcinomes ORL, est évaluée par la charge mutationnelle tumorale (TMB). Ces altérations conduisent à la synthèse de protéines tronquées et de néo-antigènes qui facilitent la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes. Il est démontré qu'un TMB élevé est associé à une meilleure réponse à l'immunothérapie dans les carcinomes des VADS non-liés à l'HPV, ainsi qu'à une survie plus longue dans plusieurs types de cancers avancés (27). La présence des cellules immunitaires antitumorales en péri- et intra-tumoral est jugée indispensable à l'action de l'immunothérapie. Un grand nombre de lymphocytes T CD8+ intra-tumoraux (TILS) sont liés à un meilleur pronostic dans les CE des VADS (28). Les cellules immunitaires s'organisent parfois en véritables structures organisées comparables à des organes lymphoïdes, appelées structures lymphoïdes tertiaires (TLS). La présence de TLS dans les CE des VADS est associée à une meilleure survie (29), et à une meilleure efficacité de l'immunothérapie dans le mélanome (30). L'évaluation des TILS et des TLS n'est pas encore réalisée en routine dans

les CE des VADS, du fait d'un manque de validation dans de grandes études multicentriques et d'un manque de standardisation de leur décompte (31).

Cependant, l'ensemble de ces biomarqueurs présentent des limites en termes de prédiction de la réponse à l'immunothérapie. Dans ce contexte, de nouveaux biomarqueurs ont été proposés comme les biomarqueurs virtuels issues du Deep Learning.

III. Intelligence artificielle en histopathologie

1. Principes généraux de l'intelligence artificielle

L'intelligence artificielle regroupe des méthodes et des systèmes dont l'objectif est de résoudre des tâches complexes, considérées comme relevant de l'intelligence humaine (apprentissage, compréhension, adaptabilité). L'apparition de grandes bases de données et l'augmentation exponentielle de la puissance de calculs des processeurs dans la dernière décennie a permis l'essor d'algorithmes d'IA performants. Dans le milieu médical, l'objectif principal des algorithmes est d'effectuer des prédictions qui peuvent concerner le diagnostic, le pronostic, ou de prédire des effets de traitement (32).

L'IA est divisée en plusieurs branches, dont l'une est le machine learning (ML) ou apprentissage automatique. Les algorithmes de ML apprennent par analyse statistique des caractéristiques extraites de données. Au sein du ML, on trouve un sous-ensemble appelé Deep Learning (DL) ou apprentissage profond, qui utilise des réseaux de neurones artificiels (33). Contrairement aux approches classiques de ML, le DL identifie lui-même les caractéristiques à extraire, sans intervention humaine. Cela lui confère de meilleurs résultats pour des tâches complexes comme la vision par ordinateur. Le DL nécessite néanmoins de plus grandes quantités de données et de ressources de calcul.

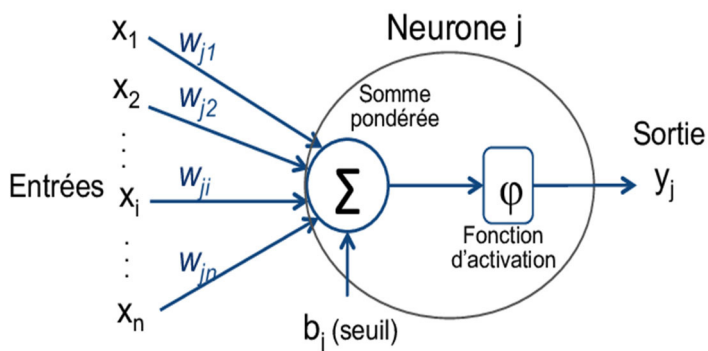


Figure 9 : Fonctionnement d'un neurone artificiel : x = valeurs d'entrée, w = poids de chaque entrée. Chaque valeur d'entrée x est multipliée selon son importance par un poids w . Les valeurs sont additionnées et un biais peut être ajouté. Cette valeur passe ensuite dans une fonction d'activation et constitue la sortie du neurone. Source :

https://www.researchgate.net/publication/303447451_Approach_to_building_realistic_models_for_estimating_project_effortcost_in_an_uncertain_environment_application_to_the_software_development_field

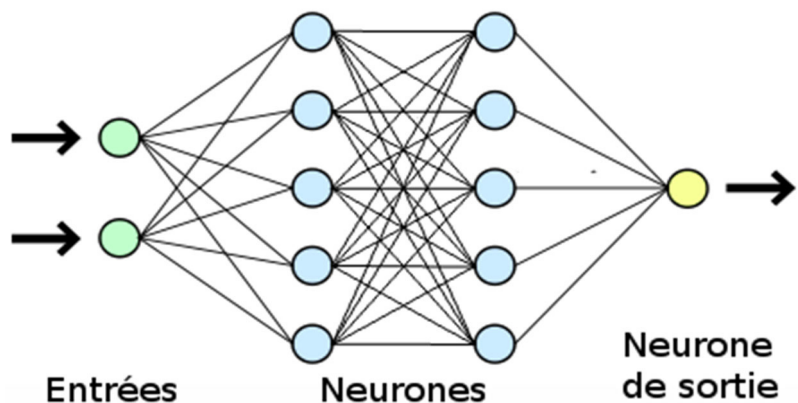


Figure 10 : Schéma d'un réseau de neurone avec 2 couches cachées. Source :

<https://blog.sinatechnologie.com/presentation-des-reseaux-de-neurones-artificiels>

Les neurones artificiels, inspirés du fonctionnement des neurones biologiques, reçoivent plusieurs données en entrée et produisent une sortie pour la prédiction. Dans un réseau de neurones, ces unités sont organisées en couches successives : une couche d'entrée, un nombre variable de couches cachées et une couche de sortie. Le réseau est dit « profond » s'il compte plus d'une couche cachée.

Il existe divers types de réseaux de neurones (convolutifs, récurrents, génératifs adversaires, etc.), chacun adapté à des tâches ou des données spécifiques. Par exemple, un réseau convolutif, spécialisé en analyse d'images, applique une opération de convolution sur les pixels pour extraire des caractéristiques à différentes échelles. Il détecte d'abord de petits motifs (comme les bords et les textures), puis les assemble en structures plus complexes et reconnaissables.

Le développement d'un algorithme de ML ou DL suit plusieurs étapes : 1) collecte et préparation des données (nettoyage, formatage, normalisation, mise à l'échelle), puis division en jeux d'entraînement, de validation et de test ; 2) choix du modèle (ML ou DL) et de la méthode d'apprentissage (supervisée ou non), en fonction de la nature du problème et des ressources disponibles ; 3) entraînement, où le modèle ajuste ses poids et biais sur plusieurs itérations (époches) en paramétrant les hyperparamètres (taux d'apprentissage, nombre de couches, etc.) ; 4) évaluation sur la validation et le test, à l'aide de la matrice de confusion, d'indicateurs (exactitude, précision, rappel, score F1) et de courbes ROC ; 5) déploiement

lorsque les performances sont jugées satisfaisantes, suivi d'une surveillance continue pour détecter les dérives et réentraîner au besoin.

La performance d'un algorithme dépend principalement des données et de la méthode d'apprentissage. Les données doivent être de bonne qualité et représentatives. Une grande quantité de données est notamment cruciale, de trop petits jeux de données vont mener à un manque de généralisation causé par un sur apprentissage. Dans ce cas, les performances du modèle vont s'effondrer lorsqu'il sera soumis à de nouvelles données (34). Enfin les algorithmes de ML et surtout de DL souffrent d'un manque d'interprétabilité, leur décision n'étant souvent pas explicable à cause de leur complexité.

2. Applications actuelles de l'IA en histopathologie

L'analyse d'image et parfois la quantification de paramètres morphologiques sur une lame de tissu est le principal rôle du pathologiste. Cette analyse est soumise à de nombreux biais potentiels comme de la subjectivité, des différences de perception visuelle, d'attention portée au prélèvement, d'expérience, d'intégration de toutes les données (multiplication de paramètres à évaluer). La concordance entre plusieurs observateurs n'est pas toujours optimale pour certains paramètres histologiques (mitoses, embolies vasculaires...) (35). La nécessité de marqueurs prédictifs de réponse thérapeutique n'est pas toujours comblée par les analyses biomoléculaires (absence de cibles moléculaires, limites de coût et du nombre d'analyses réalisables). L'analyse de l'image histopathologique par un algorithme d'IA permet de dépasser les limites de l'œil humain et de mettre en évidence de manière fiable et objective des caractéristiques qui lui sont imperceptibles.

Le matériel le plus abondant en pathologie est la lame de tissu coloré à l'hématoxyline-éosine +/- safran (HE/HES), qui est le gold standard l'analyse des tumeurs solides. Elle contient des informations morphologiques et spatiales concernant la tumeur et le stroma avoisinant (36). Ce grand nombre d'informations, ajouté à la quantité de lames potentiellement disponibles, en fait le matériel de choix pour entraîner des algorithmes d'IA. Ceci a été facilité par l'avènement de la pathologie digitale (37), qui permet la numérisation des lames à fort grandissement et en haute résolution, qu'on appelle aussi les « Whole Slide Imaging » (WSI). Les lames numérisées sont facilement partagées et utilisables pour des traitements informatiques.

Les capacités des algorithmes d'IA en histopathologie ont été démontrées dans de nombreux types de tâches. Ils sont capables d'assister le diagnostic en détectant de manière automatique les tumeurs comme les carcinomes colo-rectaux (38) ou les métastases

ganglionnaires dans les carcinomes mammaires (39), d'établir le type histologique (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde pulmonaires (40)), d'évaluer le grade tumoral dans les carcinomes prostatiques (41) ou les mitoses (42), avec parfois des performances supérieures à des pathologistes experts. Ils peuvent quantifier l'infiltrat immunitaire comme les lymphocytes d'infiltration tumorale (TILs) sur la lame en coloration standard par hématoxyline et éosine (HE) (43) ou améliorer l'évaluation de l'immunoscore (lymphocytes T CD8+ intra tumoraux) (44). Plusieurs études ont exploré la prédiction de caractéristiques moléculaires à partir de la lame en coloration standard par HE. Des algorithmes peuvent ainsi prédire le statut MSI (45), le TMB (46), la méthylation de l'ADN (47), et certaines anomalies moléculaires spécifiques (48). Celles-ci incluent par exemple la mutation de *BRAF* V600E dans les carcinomes thyroïdiens (49), l'amplification du gène *HER2* dans les carcinomes mammaires (50), les mutations de *PDGFRA* et de *KIT* dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (51), et le statut de PDL1 dans les carcinomes mammaires (52). Enfin certains algorithmes sont capables de prédire le site d'origine pour les cancers d'origine inconnue (53) et d'identifier de nouveaux sous-types immunologiques (54).

L'analyse morphologique peut être couplée à des données radiologiques ou moléculaires, et permet d'estimer la survie dans les carcinomes colorectaux (55) et mammaires (56), la récurrence post résection des adénocarcinomes pulmonaires (57) et la réponse à certains traitements comme la réponse à chimiothérapie dans les métastases de cancer colorectal (58). Il est à noter que la plupart des études réalisées concernent des cancers fréquents (colorectal, sein, poumon...) pour lesquels un grand nombre de données sont disponibles. Les résultats prometteurs publiés pour de nombreux types de cancers, parfois dans la prédiction de la réponse thérapeutique, amènent à proposer une exploration similaire pour les CE des VADS.

Partie 2 : Prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans les carcinomes épidermoïdes ORL à partir de la lame en coloration standard par hématoxyline, éosine, et safran (HES)

I – Introduction

Au cours de la dernière décennie, les carcinomes épidermoïdes ORL, ont suscité un intérêt majeur en raison de leur incidence et de leur diversité clinique. Le pronostic de ces cancers, souvent diagnostiqués à un stade avancé, demeure réservé. L'émergence de l'immunothérapie, en particulier l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4), a néanmoins été un progrès thérapeutique majeur pour la prise en charge de nombreux patients atteints de cancers ORL réfractaires aux approches conventionnelles. Cette avancée reste imparfaite car seule une minorité de patients répond de manière satisfaisante. La sélection des patients répondeurs est donc devenue un enjeu majeur pour optimiser la prise en charge thérapeutique et améliorer les chances de survie, et le seul biomarqueur prédictif utilisé en routine, l'expression du PDL1, est sujet à de nombreux biais d'analyse.

L'essor des technologies d'intelligence artificielle, et plus précisément du Deep Learning, a ouvert de nombreuses possibilités en onco-pathologie, notamment en permettant de réexaminer avec une grande précision les informations contenues dans des données histologiques et moléculaires. Des études réalisées dans d'autres types de cancers (mélanome, poumon...) ont montré l'intérêt de l'exploitation de ce type de données par des algorithmes d'apprentissage profond, permettant notamment de prédire la réponse à l'immunothérapie, même si elles sont souvent de petite taille. Notre objectif est d'évaluer la prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le contexte du carcinome épidermoïde en tête et cou.

II – Matériel et méthode

1. Population d'étude et collecte des données

C'est une étude rétrospective bicentrique dont les patients de plus 18 ans, étaient pris en charge pour un carcinome épidermoïde des VADS et traités par au moins une injection d'immunothérapie par inhibiteur de checkpoint au sein des Hospices Civils de Lyon (HCL) et Centre Léon Berard (CLB). On disposait d'une biopsie avant le traitement par immunothérapie et de la réponse clinique à l'immunothérapie. Les patients étaient exclus en cas de type histologique non épidermoïde, de localisation extra-VADS ou de données cliniques incomplètes sur la réponse. Un total de 361 patients satisfaisant ces critères a été retenu soit 285 provenant des HCL et 106 du CLB. Pour chaque patient, les informations cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques ont été extraites du dossier médical informatisé :

âge, sexe, consommation de tabac et d'alcool, date du diagnostic, localisation tumorale, type histologique confirmé, statut p16, score CPS, stade TNM, nature et lignes de traitement immunothérapeutique, nature et ligne des traitements reçus avant l'immunothérapie, survie globale et état au dernier contact. L'étude a reçu l'autorisation du comité d'éthique des HCL, un avis de conformité MR004 et un avis favorable du CSE (23-5006).

La classification des patients en trois groupes, non-répondeurs, répondeurs brefs (durée de traitement < 3 mois) et répondeurs longue durée (durée de traitement > 3 mois), se justifie par la nécessité de distinguer les réponses transitoires de celles qui s'inscrivent dans le temps, car l'efficacité clinique d'un traitement immunologique repose autant sur l'obtention d'une réponse que sur sa durabilité (59). En effet, plusieurs études montrent que les thérapies immunitaires peuvent prolonger la survie, mais uniquement chez les patients dont la réponse est maintenue au-delà de quelques mois (60).

2. Préparation et numérisation des échantillons

Les prélèvements tumoraux analysés étaient soit des biopsies diagnostiques ou de récurrence, soit des pièces opératoires. En présence de plusieurs échantillons pour un même patient, celui contenant la plus grande proportion de tumeur était sélectionnée. L'ensemble des lames en coloration standard par HES avait été préparé à partir de prélèvements fixés en formol tamponné puis inclus en paraffine. Toutes les lames incluses ont été revues par un pathologiste (ML et NB), puis numérisées à l'aide d'un scanner Aperio T2 (Leica Biosystems, Allemagne) au grossissement $\times 40$. Le format de stockage était SVS, avec une résolution finale d'environ $0,2532 \mu\text{m}/\text{pixel}$. Les zones tumorales ont ensuite été segmentées manuellement sous QuPath (versions 0.4 et 0.5, (61)), puis exportées au format JavaScript Object Notation (JSON) et revues par un pathologiste expert en pathologie oto-rhino-laryngologique (ORL) (NB).

3. Développement du modèle d'intelligence artificielle

Chaque lame scannée a été anonymisée en utilisant le package WSIAnoon (62). Chaque zone tumorale des lames anonymisées, annotée manuellement, a été subdivisée en tuiles de 256×256 pixels au grossissement $\times 20$. Nous avons utilisé sur ces tuiles la méthode de Macenko pour normaliser les couleurs afin d'aligner la distribution globale des couleurs et en réduire l'hétérogénéité inter-centre (63). Le modèle utilisé correspond à un réseau de neurones convolutifs pré-entraîné, ResNet50 (64) qui va générer un vecteur à 2048 dimensions, qui sera récupéré par un encodeur, pour générer un vecteur à 512 dimensions, avant de passer par une couche d'attention (65) qui va mettre en évidence les zones

tumorales les plus pertinentes pour prédire la réponse à l'immunothérapie sous forme d'un score d'attention. Il sera utilisé deux approches : 1) une approche appelée « single instance learning » (SIL) qui correspond à une analyse à l'échelle de la tuile (=une petite zone tumorale), et 2) une approche appelé « multiple instance learning » (MIL) qui correspond à une analyse à l'échelle du patient (Figure 11).

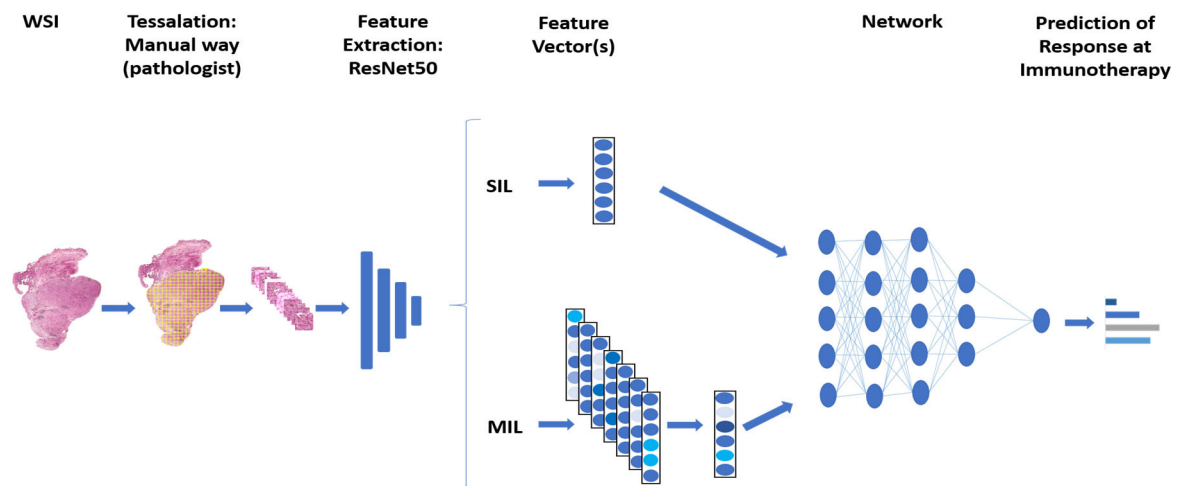


Figure 11 : Etapes du processus : les lames histologiques scannées (WSI : Whole Slide Imaging) sont divisées en petites zones appelées « *tuiles* » (réalisé manuellement par un pathologiste). Les zones d'intérêts des *tuiles* sont analysées simultanément par un modèle de Deep Learning pré-entraîné (ResNet50) adapté à la classification d'images.

À partir des *tuiles*, des vecteurs (représentations numériques des caractéristiques extraites des images) sont générés et passent dans un réseau de neurones utilisant la méthode SIL ou MIL (Multiple Instance Learning) où les prédictions sont faites en tenant compte de plusieurs *tuiles* extraites d'une même image scannée WSI.

Les hyperparamètres utilisés pour l'étude étaient : 1) pour le SIL, le batch size était de 30, la taille de la tuile était de 240×240 pixels, et à travers 100 epochs, et 2) pour le MIL, le batch size était de 50, la taille de la tuile était de 240×240 pixels, et à travers 100 epochs. La loss function, l'accuracy, et l'aire sous la courbe ont été utilisés pour mesure la performance du modèle à prédire la réponse à l'immunothérapie. Un classificateur final à trois classes (non répondeur, répondeur transitoire, et répondeur prolongé) a été entraîné sur 100 epochs avec l'optimiseur Adam. Pour prévenir le surapprentissage, une étape de data augmentation et l'inclusion de dropout ont été effectuées. L'ensemble des patients a été réparti en un jeu d'entraînement (80 % de la cohorte) et de validation (20 %) pour évaluer la robustesse du modèle. Enfin, une validation croisée en 12 itérations a permis d'estimer la robustesse des performances.

4. Analyse statistique

Pour évaluer la significativité des résultats, un seuil de p-value de 0,05 a été utilisé. La comparaison entre les deux cohortes a été réalisée en tenant compte du type des variables (continues ou discrètes) et de leur distribution (normale ou non). Des tests statistiques appropriés ont été appliqués en fonction de ces caractéristiques. La performance du modèle de prédiction de la réponse à l'immunothérapie, classée en trois catégories (non-répondeur, réponse mais brève, et réponse prolongée), a été évaluée à l'aide de plusieurs métriques : 1) La fonction de perte (loss function), qui mesure l'écart entre les prédictions et les valeurs réelles, 2) L'accuracy, qui représente la proportion de prédictions correctes par rapport à l'ensemble des prédictions, et 3) L'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), qui évalue la capacité du modèle à distinguer les différentes classes de réponse. Le langage de programmation, Python, a permis d'utiliser différentes librairies dont le package Pytorch-Lightning. Les calculs intensifs, notamment l'entraînement des modèles de Deep Learning, ont été exécutés sur le supercalculateur Jean Zay, l'un des plus puissants en France. Jean Zay, hébergé par l'IDRIS (Institut du Développement et des Ressources en Informatique Scientifique), a permis de réduire considérablement les temps de calcul grâce à ses ressources en GPU (Graphical Processing Units) et à son architecture optimisée pour les tâches de machine learning. L'utilisation de Jean Zay a été cruciale pour gérer les grands volumes de données et les modèles complexes, tout en garantissant une reproductibilité.

III – Résultats

1. Caractéristiques clinico-pathologiques des cohortes des HCL et CLB

L'ensemble des caractéristiques de la cohorte est résumé dans les tableaux 1 et 2. La majorité des cas provenaient des HCL (255/361, 70,6%), les autres cas provenant du CLB (106/361, 29,4%). Il s'agissait en majorité d'hommes (285/361, 79%), ayant 63 ans en moyenne (23-94), fumeurs (299/361, 83%) et consommateurs d'alcool (223/361, 62%). Pour la localisation tumorale, l'oropharynx était majoritaire (146/361, 40,4%), suivie de la cavité orale (80/361, 22,2%) puis de l'hypopharynx (63/361, 17,5%) et du larynx (39/361, 10,8%). Les types histologiques se répartissaient de manière égale entre carcinome épidermoïde bien à moyennement différencié (174/361, 48,2%) et peu différencié (170/361, 47,1%), avec quelques cas de carcinome à cellules fusiformes ou basaloïdes (17/361, 4,7%). Au diagnostic, la majorité des cas était de stade avancé, T3 ou T4 (245/361, 67,9%) et une proportion similaire présentaient des métastases ganglionnaires (N>1, 236/361, 65,4%), les métastases à distance étant rares (35/361, 9,7%). En immunohistochimie, le marquage de la p16 était

connu dans 218 cas dont 34 cas étaient positifs (34/218, 15,6%). Le CPS était connu dans 146 cas avec 105 positifs ($\text{CPS} \geq 1$), soit un taux de positif de 72% (105/146).

Les récurrences étaient locales (188/361, 52,1%), à distance (97/361, 26,9%) et plus rarement locales et à distance (64/361, 17,7%). Toutes ces caractéristiques ne sont pas significativement différentes entre les deux cohortes, à l'exception de la consommation d'alcool qui était significativement plus fréquente pour la cohorte CLB, le nombre de cas ayant un $\text{CPS} \geq 1$, et le nombre de cas récidivant localement et à distance qui étaient significativement plus fréquents pour la cohorte HCL. La majorité des patients avait subi plusieurs lignes de traitement. Il y avait significativement plus de patients traités par chirurgie, et moins traités par radiothérapie aux HCL. Les plus fréquents étaient la chirurgie (232/361, 64,3%), la chimiothérapie (295/361, 81,7%) et la radiothérapie (267/361, 74%). La chimiothérapie était constituée de 3 groupes de molécules (5FU, sels de platine, taxanes) et de thérapie ciblée avec du cetuximab (230/361, 63,7%). Pour le traitement par immunothérapie, les patients traités aux HCL étaient significativement plus souvent traités par monothérapie, en combinaison d'une chimiothérapie, et répondaient mieux à l'immunothérapie. L'immunothérapie était administrée principalement en 2e ligne ou plus (303/361, 83,9%), en monothérapie (284/361, 78,7%), sans traitement associé (300/361, 83,1%). Les principales molécules étaient le nivolumab (246/361, 68,1%) et le pembrolizumab (85/361, 24%). La durée moyenne du traitement par immunothérapie était de 150 jours (médiane de 63 jours). Le traitement a été arrêté dans la quasi-totalité des cas (342/361, 95%), la cause principale étant la progression de la maladie (294/361, 81,4%).

Tableau 1. Caractéristiques clinico-pathologiques des deux cohortes

Features		HCL n=255, 70,6%	CLB n=106, 29,4%	p-value
Clinical features				
Age (years, mean)		62,9 (23-94)	62,5 (33-88)	0.720
Sex	Male	199 (78%)	86 (81,1%)	0.572
	Female	56 (22%)	20 (18,9%)	
Tobaco	Yes	210 (82,4%)	89 (84%)	0.618
	No	33 (12,9%)	17 (16%)	
	Unknown	12 (4,7%)	0 (0%)	
Alcohol	Yes	137 (53,7%)	86 (81,1%)	<0.001
	No	105 (41,2%)	20 (18,9%)	
	Unknown	13 (5,1%)	0 (0%)	
Tumor features				
Localisation	Oropharynx	98 (38,4%)	48 (45,3%)	0.081
	Oral cavity	48 (18,8%)	32 (30,2%)	
	Hypopharynx	46 (18%)	17 (16%)	
	Larynx	32 (12,5%)	7 (6,6%)	
	Other	23 (9%)	1 (0,9%)	
	Not known	8 (3,1%)	1 (0,9%)	
Histological type	Conventionnal :			0.452
	well/moderately differenciaded	122 (47,8%)	52 (49,1%)	
	poorly differentiated	120 (47,1%)	50 (47,2%)	
	Sarcomatoid	8 (3,1%)	2 (1,9%)	
	Basaloid	1 (0,4%)	2 (1,9%)	
	Nasopharyngal	4 (1,6%)	0 (0%)	
P16	Positive	25 (9,8%)	9 (8,5%)	0.361
	Negative	148 (58%)	36 (34%)	
	Unknown	82 (32,2%)	61 (57,5%)	
CPS	CPS ≥ 1	101 (39,6%)	4 (3,8%)	< 0.001
	CPS < 1	29 (11,4%)	12 (11,3%)	
	Unknown	125 (49%)	90 (84,9%)	
T	1	17 (6,7%)	4 (3,8%)	0.721
	2	49 (19,2%)	23 (21,7%)	
	3	69 (27,1%)	31 (29,2%)	
	4	103 (40,4%)	42 (39,6%)	
	Unknown	17 (6,7%)	6 (5,7%)	
N	Negative (N0)	75 (29,4%)	31 (29,2%)	1.000
	Positive (N+)	167 (65,5%)	69 (65,1%)	
	Unknown	13 (5,1%)	6 (5,7%)	
M	Negative (M0)	212 (83,1%)	94 (88,7%)	0.117
	Positive (M1)	29 (11,4%)	6 (5,7%)	
	Unknown	14 (5,5%)	6 (5,7%)	
R	Negative (R0)	76 (29,8%)	31 (29,2%)	1.000
	Positive (R1 or R2)	62 (24,3%)	26 (24,5%)	
	Not applicable (no surgery)	81 (31,8%)	36 (34%)	
	Unknown	36 (14,1%)	13 (12,3%)	
Relapse	Localized	131 (51,4%)	57 (53,8%)	0.011
	Distant	59 (23,1%)	38 (35,8%)	
	Localized and distant	53 (20,8%)	11 (10,4%)	
	Unknown	12 (4,7%)	0 (0%)	
Death	Yes	186 (72,9%)	99 (93,4%)	< 0.001
	No	69 (27,1%)	7 (6,6%)	

Tableau 2. Caractéristiques thérapeutiques

Treatment features prior to immunotherapy				
Surgery	Yes	174 (68,2%)	58 (54,7%)	0.016
	No	81 (31,8%)	48 (45,3%)	
Chemotherapy	Yes	206 (80,8%)	89 (84%)	0.551
	5 Fluoro-uracile	107 (42%)	66 (62,3%)	
	Cis or carboplatine	200 (78,4%)	91 (85,8%)	
	Paclitaxel or docetaxel	76 (29,8%)	50 (47,2%)	
	Gemcitabine	5 (2%)	2 (1,9%)	
	Methotrexate	0 (0%)	6 (5,7%)	
	No	49 (19,2%)	17 (16%)	
	Targeted therapy	Yes	164 (64,3%)	
Cetuximab		163 (63,9%)	67 (63,2%)	
Panitumumab		1 (0,4%)	0 (0%)	
Patritumab		1 (0,4%)	0 (0%)	
Afatinib		0 (0%)	1 (0,9%)	
No		91 (35,7%)	39 (36,8%)	
Radiotherapy		Yes	177 (69,4%)	90 (84,9%)
	No	78 (30,6%)	16 (15,1%)	
	Immunotherapy features			
Immunotherapy first line	Yes	40 (15,7%)	18 (17%)	0.754
	No (≥2nd line)	215 (84,3%)	88 (83%)	
Number of immunotherapy molecules	1 molecule	255 (100%)	29 (27,4%)	< 0.001
	Nivolumab	170 (66,7%)	19 (17,9%)	
	Pembrolizumab	85 (33,3%)	0 (0%)	
	Durvalumab	0 (0%)	12 (11,3%)	
	Tremelimumab	0 (0%)	1 (0,9%)	
	2 molecules	0 (0%)	77 (72,6%)	
	Nivolumab+Ipilimumab	0 (0%)	31 (29,2%)	
	Nivolumab+Lirilmumab	0 (0%)	26 (24,5%)	
	Durvalumab+Tremelimumab	0 (0%)	17 (16%)	
Immunotherapy with chemotherapy	Yes	60 (23,5%)	0 (0%)	< 0.001
	No	193 (75,7%)	106 (100%)	
Immunotherapy with radiotherapy	Yes	2 (0,8%)	0 (0%)	1.000
	No	253 (99,2%)	106 (100%)	
Number of immunotherapy infusions (mean)		9,5 (1-102)	7,9 (1-84)	0.261
Immunotherapy duration (months, mean)		5,2 (0-47,4)	4,3 (0-77,1)	0.387
Immunotherapy response	Non responder	146 (57,3%)	84 (79,2%)	< 0.001
	Brief responder (<3 months)	36 (14,1%)	7 (6,6%)	
	Prolonged responder (>3 months)	73 (28,6%)	15 (14,2%)	

2. Résultats du modèle de Deep Learning

A l'échelle de la tuile ("single instance learning"), le modèle utilisé de Deep Learning sur 12 itérations sur 100 epochs a montré une bonne efficacité de la prédiction de la réponse à l'immunothérapie que ce soit sur les cohortes d'entraînement (Loss Function : 0.02 ± 0.01 et Accuracy : 0.97 ± 0.01) et de validation (Loss Function : 0.03 ± 0.01 et Accuracy : 0.96 ± 0.01 , Tableau 3). La figure 12 montre les résultats d'une itération parmi les 12 réalisées à l'échelle de la tuile.

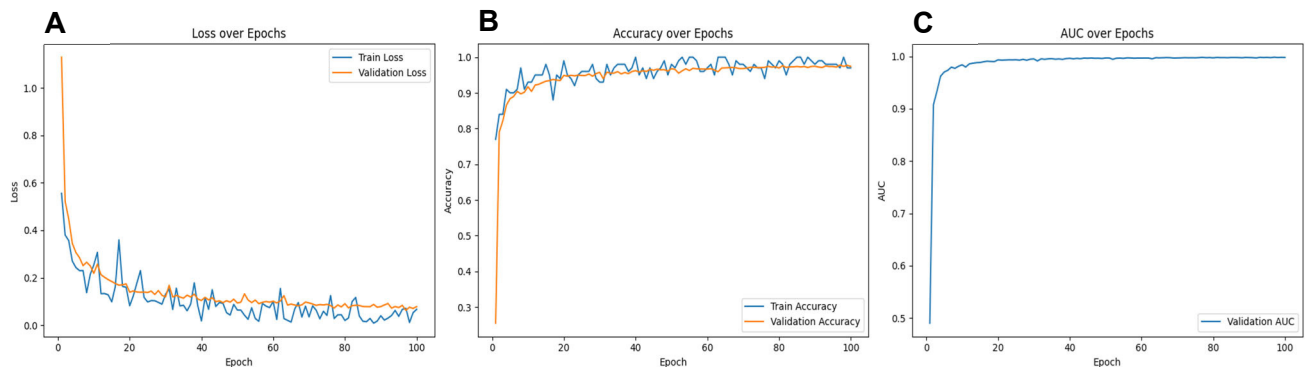


Figure 12 : Résultats du modèle en single instance learning. On observe, une des 12 itérations, l'évolution des performances dans les jeux de données d'entraînement et de validation sur 100 epochs (A et B), et les aires sous la courbe (AUC) sur le jeu de données de validation après chaque epoch (C).

A l'échelle du patient ("multiple instance learning"), le modèle utilisé de Deep Learning sur 12 itérations sur 100 epochs a montré une relativement bonne performance de la prédiction de la réponse à l'immunothérapie pour la métrique "Loss function" (Figure 13A). Cependant dès la vingtième epoch, on a observé un décrochage de la performance pour la cohorte de validation (Figure 13B). Même si les résultats ne sont pas aussi performants pour la métrique "Accuracy", on a observé les mêmes évolutions entre les cohortes d'entraînement et de validation c'est à dire une évolution opposée en termes de performance. La figure 13 montre les résultats d'une itération parmi les 12 réalisées à l'échelle du patient.

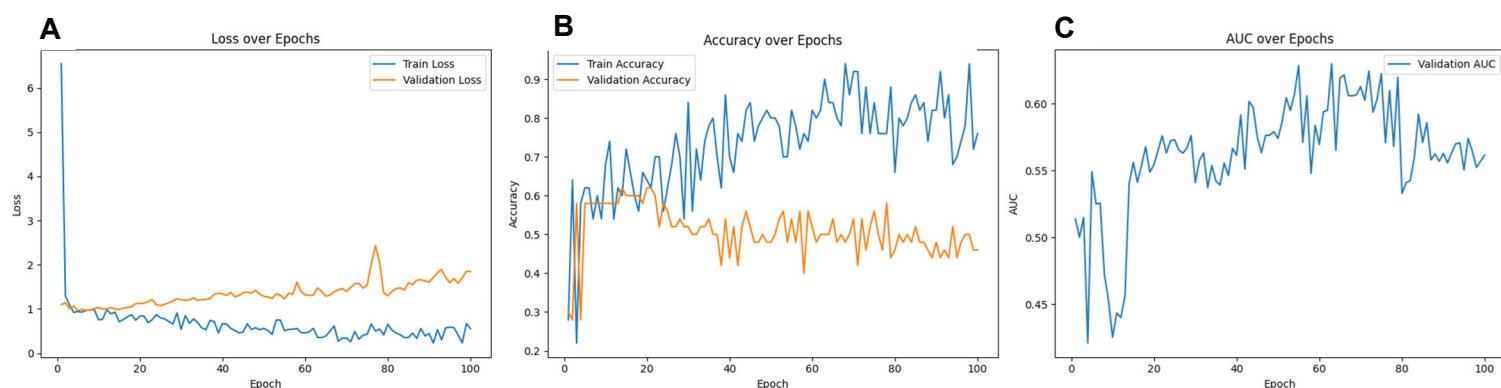


Figure 13 : Résultats du modèle en multiple instance learning. On observe, une des 12 itérations, l'évolution des performances dans les jeux de données d'entraînement et de validation sur 100 epochs (A et B), et les aires sous la courbe (AUC) sur le jeu de validation après chaque epoch (C).

Le tableau 3 résume les résultats en SIL et en MIL, sur les cohortes d'entraînement et de validation. La moyenne des aires sous la courbe de la prédiction à la réponse à l'immunothérapie montrent une bien meilleure performance à l'échelle de la tuile (SIL, AUC de $0,98 \pm 0,01$) qu'à l'échelle du patient (MIL, AUC de $0,58 \pm 0,08$) (Figure 14).

Tableau 3. Résultats sur les cohortes d'entraînement et de validation

	Training set		Validation set		AUC
	Loss	Accuracy	Loss	Accuracy	
SIL	0.02 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.98 ± 0.01
MIL	0.0004 ± 0.0007	1.00 ± 0.01	1.51 ± 0.43	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.08

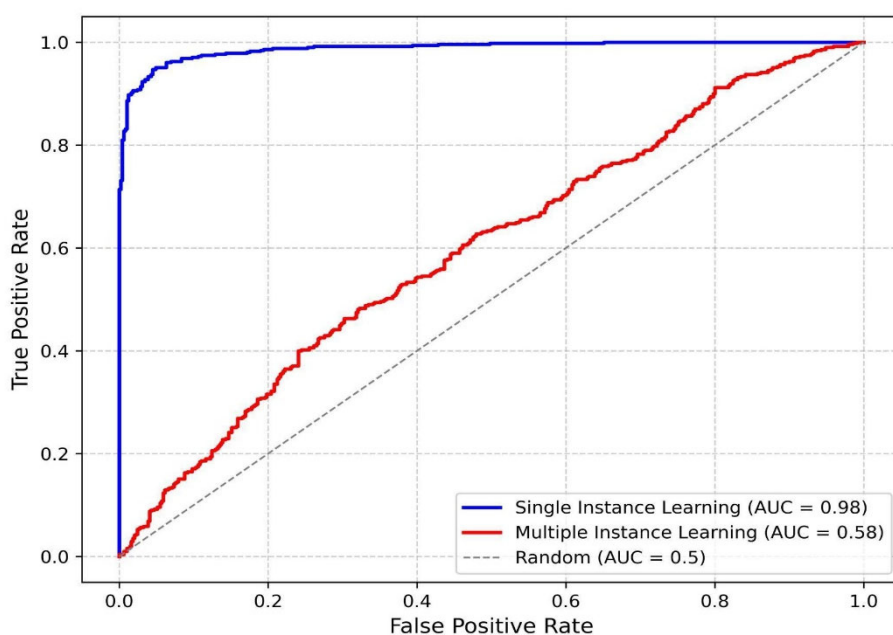


Figure 14 : Courbes ROC en single instance learning et multiple instance learning après 100 epochs sur le jeu de données de validation.

IV – Discussion

Dans cette étude, nous mettons en évidence une très bonne performance de notre modèle à prédire la réponse à l'immunothérapie à l'échelle de la tuile (SIL), alors qu'à l'échelle du patient, dans le cadre d'un apprentissage par instance multiple (MIL), les performances restent modestes, avec une valeur d'AUC avoisinant 0,6. De plus, nous avons choisi des catégories de réponse très différentes de celles habituellement proposées afin de développer un outil potentiel qui offrira une meilleure aide au traitement aux oncologues. Malgré cela, ces résultats s'inscrivent dans la lignée des données de la littérature. En effet, un modèle de Deep Learning a déjà permis de classer des patients répondeurs et non-répondeurs à partir de lames HE non annotées de carcinomes pulmonaires et des VADS, avec une précision satisfaisante (AUC de 0,68 à 0,72) (66). Par ailleurs, dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules avancés, le modèle Deep-IO a pu prédire la réponse à l'immunothérapie avec une performance modérée (AUC de 0,66 à 0,75) à partir d'une seule coupe histologique colorée à l'HE (67). Dans le mélanome, des performances comparables ont été rapportées, avec des AUC variant de 0,70 à 0,80 dans deux cohortes de faible effectif (moins de 200 cas) (68)(69). Il convient également de souligner que la majorité des études concernant les carcinomes épidermoïdes des VADS repose essentiellement sur des données cliniques et moléculaires et que peu d'entre elles s'appuient uniquement sur des données histopathologiques (70). Cependant, les résultats préliminaires dans la présente étude sont encourageants. Comme l'approche à l'échelle du patient se base sur l'agrégation moyennée de toutes les tuiles, il semble très probable qu'en augmentant le nombre de patients, le modèle devrait obtenir une performance très proche de celle observée à l'échelle de la tuile.

De plus, le modèle de la présente étude s'est concentré sur un CNN en utilisant un modèle fondation entraîné à partir d'images non-histologiques (ResNet50) afin de réduire d'une part l'utilisation des ressources informatiques, et d'autre part la consommation en carbone. Par exemple, en termes d'émissions de carbone, l'entraînement d'un modèle de type GPT-3 qui se base sur un modèle de type Vision Transformer (ViT), a été estimé à 552 tonnes de carbone équivalent (71,72). Cependant, il faudra tout de même comparer l'approche utilisée dans la présente étude avec des approches par ViT en utilisant d'une part une architecture par ViT en combinant une méthode de mémoire à long court terme (Long Short-Term Memory, LSTM) par « Recurrent neural networks » (RNN) qui a montré une meilleure performance, (73), et d'autre part des modèles fondations entraînés à partir d'images d'histologie (74)(75). Il sera important de comparer les différentes approches en évaluant l'importance de l'utilisation des ressources informatiques, et l'émissions de carbone (76).

Dans notre étude, il a été fait le choix de se limiter à analyser uniquement les zones tumorales qui étaient cerclées de manière manuelle, pour éviter les biais de sélection. Cependant, des approches automatisées telles que des approches par apprentissage faiblement supervisé donnent également des résultats satisfaisants (77)(78). Il nous semblait important de commencer par une approche manuelle, avant de la comparer, et de valider l'utilisation d'une méthode automatique. La limitation aux zones tumorales a aussi l'avantage d'une application potentielle sur des prélèvements biopsiques qui sont le plus souvent très pauvres en microenvironnement tumoral.

La principale limite de notre méthode réside dans l'apparition d'un surapprentissage à l'échelle du patient, en MIL, se traduisant par une baisse de la performance et une difficulté de généralisation. Ce phénomène semble largement imputable à la taille réduite de la cohorte. On observe également des déséquilibres au sein des catégories de réponse (avec une proportion importante de non-répondeurs), ainsi que d'autres biais comme l'utilisation de deux cohortes différentes, issues de deux centres différents, à des processus pré-analytiques différents. Cependant, une nouvelle méthode permettrait de réduire ce dernier biais, qui semble important de tester (79). Afin d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie, nous avons retenu la durée de traitement comme indicateur principal. Bien que ce critère puisse sous- ou sur-estimer la réponse réelle (la décision de poursuivre le traitement dépendant notamment de la tolérance), il demeure une mesure prédictive d'un bénéfice clinique à la fois simple et discriminante (80). L'hétérogénéité des dossiers cliniques, notamment l'absence systématique de critères RECIST, a par ailleurs conforté ce choix. Malgré ces limitations et le faible effectif de notre cohorte, notre approche a donné des résultats encourageants. Sa pertinence devra être confirmée dans le cadre d'études plus vastes et multicentriques, préalablement à toute éventuelle mise en œuvre pratique clinique.



Nom, prénom du candidat : LAURENT Martin

CONCLUSIONS

Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie par Deep Learning à partir de l'image histopathologique dans les carcinomes épidermoïdes ORL

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 900 000 nouveaux cas et 500 000 décès par an. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé. Les traitements conventionnels, incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, ont une efficacité limitée et entraînent des effets secondaires sévères. Bien que l'immunothérapie ait changé la prise en charge de ce cancer, seuls 20 à 30% des patients traités par immunothérapie en tirent un réel bénéfice clinique. Récemment une approche par Deep Learning basée sur l'histologie a montré une efficacité dans la prédiction de l'immunothérapie dans certains cancers dont le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, même si ces travaux sont monocentriques et souvent de petite taille. Notre objectif est donc de développer un modèle de Deep Learning capable de prédire la réponse à l'immunothérapie à partir de l'histologie dans une étude bicentrique afin de permettre aux cliniciens de mieux adapter la prise en charge thérapeutique.

Notre cohorte se composait de patients traités aux Hospices Civiles de Lyon (255/361, 71%) et au Centre Léon Bérard (106/361, 29%). Les patients étaient majoritairement des hommes (285, 79%), fumeurs (299, 83%), consommateurs d'alcool (223, 62%), et avaient un âge moyen de 63 ans (23-94). Par ordre de fréquences, les sites tumoraux identifiés étaient majoritairement au niveau de l'oropharynx (146, 40%), la cavité orale (80, 22%), l'hypopharynx (63, 18%), et le larynx (39, 11%). Les carcinomes épidermoïdes étaient le plus souvent peu différenciés (187, 52%), diagnostiqués à un stade avancé (T3T4 ; 245, 68%), accompagnés de métastases ganglionnaires (236, 65%), et sans métastase à distance (326, 90%). Les traitements reçus avant l'immunothérapie étaient la chirurgie (232/361, 64%), la

chimiothérapie (295/361, 82%) et la radiothérapie (267/361, 74%). Quel que soit le traitement initial, les patients étaient traités par immunothérapie, majoritairement en monothérapie (284, 79%), par nivolumab (246, 68%) ou pembrolizumab (85, 24%) pour une durée moyenne de 4,5 mois (1-77). La majorité des patients étaient des non-répondeurs (230, 64%), alors que 12% avait une réponse stable ou partielle mais de manière brève (<3 mois), et 24% avait une réponse partielle ou complète de manière prolongée (>3mois ; 88, 24%). Notre approche de Deep Learning basée sur l'histologie a obtenu une précision moyenne de 0,98 dans la prédiction de la réponse à l'immunothérapie sur le groupe d'entraînement, et de 0,97 sur le groupe de validation, avec une aire sous la courbe de 0,97 après 50-100 epochs.

Au total, ces premières données sur une cohorte Lyonnaise bicentrique sont prometteuses, et suggèrent que notre algorithme pourrait aider les cliniciens à mieux sélectionner les patients ayant le plus de chance de répondre à l'immunothérapie soit de manière brève, soit de manière prolongée afin d'en adapter le traitement. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution. En effet, il sera important de confirmer ces résultats sur une étude multicentrique de grande envergure et une cohorte de test externe.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature



[Signature]
A. TRAVERSE-GUENIN

Institut de Pathologie Multi Sites des HCL
Groupements Hospitaliers Sud et Nord
Centre de Biologie et de Pathologie Sud - Bât. 3D
69495 Pierre Bénite Cedex

Faculté de Médecine LYON EST

<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



[Signature]
Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **26 FEV. 2025**

ACCOMPAGNER
CRÉER
PARTAGER

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 1 janv 2020;382(1):60-72.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 1 déc 2019;5(12):1749-68.
4. Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, Di Maso M, Gini A, Franchin G, et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol.* avr 2016;31(4):385-93.
5. Hobbs CGL, Sterne J a. C, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* août 2006;31(4):259-66.
6. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *Lancet Lond Engl.* 18 déc 2021;398(10318):2289-99.
7. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 2017;157(2_suppl):S1-30.
8. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet Lond Engl.* 17 mai 2008;371(9625):1695-709.
9. BlueBooksOnline [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/52/358>
10. Yi CH, Jim Zhai Q, Wang BY. Updates on Immunohistochemical and Molecular Markers in Selected Head and Neck Diagnostic Problems. *Arch Pathol Lab Med.* sept 2017;141(9):1214-35.
11. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* sept 2009;38(8):657-62.
12. Eskander A, Irish J, Groome PA, Freeman J, Gullane P, Gilbert R, et al. Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *The Laryngoscope.* sept 2014;124(9):2081-8.
13. Simon C, Nicolai P, Paderno A, Dietz A. Best Practice in Surgical Treatment of Malignant Head and Neck Tumors. *Front Oncol.* 12 févr 2020;10:140.

14. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 6 mai 2004;350(19):1937-44.
15. Shaikh H, Karivedu V, Wise-Draper TM. Managing Recurrent Metastatic Head and Neck Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. oct 2021;35(5):1009-20.
16. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2015;33(29):3293-304.
17. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:267-96.
18. Okano S. Immunotherapy for head and neck cancer: Fundamentals and therapeutic development. *Auris Nasus Larynx*. août 2024;51(4):684-95.
19. Goetz JW, Rabinowits G, Kalman N, Villa A. A Review of Immunotherapy for Head and Neck Cancer. *J Dent Res*. nov 2024;103(12):1185-96.
20. Fishman D, Choe J. Immunotherapy in Head and Neck Cancer: Treatment Paradigms, Future Directions, and Questions. *Surg Oncol Clin N Am*. 1 oct 2024;33(4):605-15.
21. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, Duran R, Digklia A. Imaging of tumour response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp*. déc 2020;4(1):2.
22. Cramer JD, Burtneß B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol*. déc 2019;99:104460.
23. 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. *Lancet Lond Engl*. 23 nov 2019;394(10212):1915-28.
24. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2017;35(14):1542-9.
25. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 26 oct 2019;7(1):278.
26. Girolami I, Marletta S, Fiorentino V, Battocchio S, Cerbelli B, Fiamengo B, et al. Effect of Radio-Chemotherapy on PD-L1 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Pers Med*. 18 févr 2023;13(2):363.
27. Aggarwal C, Ben-Shachar R, Gao Y, Hyun SW, Rivers Z, Epstein C, et al. Assessment of Tumor Mutational Burden and Outcomes in Patients With Diverse Advanced Cancers Treated With Immunotherapy. *JAMA Netw Open*. 1 mai 2023;6(5):e2311181.
28. Torri M, Sandell A, Al-Samadi A. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. nov 2024;180:117544.

29. Liu Z, Meng X, Tang X, Zou W, He Y. Intratumoral tertiary lymphoid structures promote patient survival and immunotherapy response in head neck squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* CII. juin 2023;72(6):1505-21.
30. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, Donia M, Skaarup Larsen M, Mitra S, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*. janv 2020;577(7791):561-5.
31. Zhu J, Lu H, Wang K, Liu B, Yan J. Tertiary lymphoid structures in head and neck squamous cell carcinoma. *Transl Oncol*. juin 2024;44:101949.
32. Sultan AS, Elgharib MA, Tavares T, Jessri M, Basile JR. The use of artificial intelligence, machine learning and deep learning in oncologic histopathology. *J Oral Pathol Med*. oct 2020;49(9):849-56.
33. Kriegeskorte N, Golan T. Neural network models and deep learning. *Curr Biol CB*. 1 avr 2019;29(7):R231-6.
34. Sobhani F, Robinson R, Hamidinekoo A, Roxanis I, Somaiah N, Yuan Y. Artificial intelligence and digital pathology: Opportunities and implications for immuno-oncology. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 1 avr 2021;1875(2):188520.
35. Tizhoosh HR, Diamandis P, Campbell CJV, Safarpour A, Kalra S, Maleki D, et al. Searching Images for Consensus: Can AI Remove Observer Variability in Pathology? *Am J Pathol*. oct 2021;191(10):1702-8.
36. Fitzgerald J, Higgins D, Mazo Vargas C, Watson W, Mooney C, Rahman A, et al. Future of biomarker evaluation in the realm of artificial intelligence algorithms: application in improved therapeutic stratification of patients with breast and prostate cancer. *J Clin Pathol*. juill 2021;74(7):429-34.
37. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):e253-61.
38. Neto PC, Montezuma D, Oliveira SP, Oliveira D, Fraga J, Monteiro A, et al. An interpretable machine learning system for colorectal cancer diagnosis from pathology slides. *NPJ Precis Oncol*. 5 mars 2024;8(1):56.
39. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA*. 12 déc 2017;318(22):2199-210.
40. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. oct 2018;24(10):1559-67.
41. Raciti P, Sue J, Retamero JA, Ceballos R, Godrich R, Kunz JD, et al. Clinical Validation of Artificial Intelligence-Augmented Pathology Diagnosis Demonstrates Significant Gains in Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *Arch Pathol Lab Med*. 1 oct 2023;147(10):1178-85.

42. Aubreville M, Stathonikos N, Bertram CA, Klopffleisch R, Ter Hoeve N, Ciompi F, et al. Mitosis domain generalization in histopathology images - The MIDOG challenge. *Med Image Anal.* févr 2023;84:102699.
43. Saltz J, Gupta R, Hou L, Kurc T, Singh P, Nguyen V, et al. Spatial Organization and Molecular Correlation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Deep Learning on Pathology Images. *Cell Rep.* 3 avr 2018;23(1):181-193.e7.
44. Boquet I, Kassambara A, Lui A, Tanner A, Latil M, Lovera Y, et al. Comparison of Immune Response Assessment in Colon Cancer by Immunoscore (Automated Digital Pathology) and Pathologist Visual Scoring. *Cancers.* 24 févr 2022;14(5):1170.
45. Kather JN, Pearson AT, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen SH, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med.* juill 2019;25(7):1054-6.
46. Sadhwani A, Chang HW, Behrooz A, Brown T, Auvigne-Flament I, Patel H, et al. Comparative analysis of machine learning approaches to classify tumor mutation burden in lung adenocarcinoma using histopathology images. *Sci Rep.* 16 août 2021;11(1):16605.
47. Zheng H, Momeni A, Cedoz PL, Vogel H, Gevaert O. Whole slide images reflect DNA methylation patterns of human tumors. *NPJ Genomic Med.* 2020;5:11.
48. Fu Y, Jung AW, Torne RV, Gonzalez S, Vöhringer H, Shmatko A, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nat Cancer.* août 2020;1(8):800-10.
49. Yoon J, Lee E, Koo JS, Yoon JH, Nam KH, Lee J, et al. Artificial intelligence to predict the BRAFV600E mutation in patients with thyroid cancer. *PloS One.* 2020;15(11):e0242806.
50. Lu W, Toss M, Dawood M, Rakha E, Rajpoot N, Minhas F. SlideGraph+: Whole slide image level graphs to predict HER2 status in breast cancer. *Med Image Anal.* août 2022;80:102486.
51. Fu Y, Karanian M, Perret R, Camara A, Le Loarer F, Jean-Denis M, et al. Deep learning predicts patients outcome and mutations from digitized histology slides in gastrointestinal stromal tumor. *Npj Precis Oncol.* 24 juill 2023;7(1):1-9.
52. Shamaï G, Livne A, Polónia A, Sabo E, Cretu A, Bar-Sela G, et al. Deep learning-based image analysis predicts PD-L1 status from H&E-stained histopathology images in breast cancer. *Nat Commun.* 8 nov 2022;13(1):6753.
53. Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, Zhao M, Shady M, Lipkova J, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature.* juin 2021;594(7861):106-10.
54. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity.* 17 avr 2018;48(4):812-830.e14.
55. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, Gutman DA, Barnholtz-Sloan JS, Velázquez Vega JE, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 mars 2018;115(13):E2970-9.

56. Mackenzie CC, Dawood M, Graham S, Eastwood M, Minhas F ul AA. Neural Graph Modelling of Whole Slide Images for Survival Ranking. In: Proceedings of the First Learning on Graphs Conference [Internet]. PMLR; 2022 [cité 16 mars 2025]. p. 48:1-48:10. Disponible sur: <https://proceedings.mlr.press/v198/mackenzie22a.html>
57. Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, Fiset B, Desharnais L, Perus LJM, et al. Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment. *Nature*. févr 2023;614(7948):548-54.
58. Liu Z, Meng X, Zhang H, Li Z, Liu J, Sun K, et al. Predicting distant metastasis and chemotherapy benefit in locally advanced rectal cancer. *Nat Commun*. 27 août 2020;11(1):4308.
59. Kaufman HL, Andtbacka RHI, Collichio FA, Wolf M, Zhao Z, Shilkrut M, et al. Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials. *J Immunother Cancer*. 19 sept 2017;5(1):72.
60. Chan E, Quinn C, Hirji I, Hillengass J, Anderson K, Oukessou A, et al. Alternative metrics for assessing clinical benefit with immunotherapy in oncology. *Oncoimmunology*. 7 mai 2018;8(10):e1343774.
61. P B, Mb L, Ja F, Y D, Dg M, Pd D, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep [Internet]*. 12 avr 2017 [cité 17 mars 2025];7(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203879/>
62. Bisson T, Franz M, Dogan O I, Romberg D, Jansen C, Hufnagl P, et al. Anonymization of whole slide images in histopathology for research and education. *Digit Health*. 2023;9:20552076231171475.
63. Macenko M, Niethammer M, Marron JS, Borland D, Woosley JT, Guan X, et al. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. In: 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro [Internet]. 2009 [cité 26 mars 2025]. p. 1107-10. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5193250>
64. Hossain MB, Iqbal SMHS, Islam MM, Akhtar MN, Sarker IH. Transfer learning with fine-tuned deep CNN ResNet50 model for classifying COVID-19 from chest X-ray images. *Inform Med Unlocked*. 2022;30:100916.
65. Mei Y. ResNet18 facial feature extraction algorithm improved based on hybrid domain attention mechanism. *PLoS One*. 2025;20(3):e0319921.
66. Conde GD, Qaiser T, Wu E, Andrea CE de, Shields J, Artzi R, et al. Immunotherapy Efficacy Prediction in Cancer: An Artificial Intelligence Approach with Unannotated H&E Whole-Slide Image [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1101/2024.02.05.24301493>
67. Rakae M, Tafavvoghi M, Ricciuti B, Alessi JV, Cortellini A, Citarella F, et al. Deep Learning Model for Predicting Immunotherapy Response in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 févr 2025;11(2):109-18.
68. Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, Jour G, Illa-Bochaca I, Xia Y, et al. Using Machine Learning Algorithms to Predict Immunotherapy Response in Patients with Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 janv 2021;27(1):131-40.

69. Hu J, Cui C, Yang W, Huang L, Yu R, Liu S, et al. Using deep learning to predict anti-PD-1 response in melanoma and lung cancer patients from histopathology images. *Transl Oncol*. janv 2021;14(1):100921.
70. Yang Y, Zhao Y, Liu X, Huang J. Artificial intelligence for prediction of response to cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 1 déc 2022;87:137-47.
71. Patterson D, Gonzalez J, Le Q, Liang C, Munguia LM, Rothchild D, et al. Carbon Emissions and Large Neural Network Training [Internet]. arXiv; 2021 [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2104.10350>
72. Luccioni AS, Viguier S, Ligozat AL. Estimating the Carbon Footprint of BLOOM, a 176B Parameter Language Model [Internet]. arXiv; 2022 [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2211.02001>
73. Li B, Yang L, Zhang H, Li H, Jiang C, Yao Y, et al. Outcome-Supervised Deep Learning on Pathologic Whole Slide Images for Survival Prediction of Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. août 2023;36(8):100208.
74. Chen RJ, Ding T, Lu MY, Williamson DFK, Jaume G, Song AH, et al. Towards a general-purpose foundation model for computational pathology. *Nat Med*. mars 2024;30(3):850-62.
75. Filiot A, Jacob P, Kain AM, Saillard C. Phikon-v2, A large and public feature extractor for biomarker prediction [Internet]. arXiv; 2024 [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2409.09173>
76. mlco2/codecarbon [Internet]. CodeCarbon; 2025 [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://github.com/mlco2/codecarbon>
77. Lu MY, Williamson DFK, Chen TY, Chen RJ, Barbieri M, Mahmood F. Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images. *Nat Biomed Eng*. juin 2021;5(6):555-70.
78. Wang X, Chen H, Gan C, Lin H, Dou Q, Tsougenis E, et al. Weakly Supervised Deep Learning for Whole Slide Lung Cancer Image Analysis. *IEEE Trans Cybern*. sept 2020;50(9):3950-62.
79. Pignet A, Klein J, Robin G, Olivier A. Robust sensitivity control in digital pathology via tile score distribution matching [Internet]. arXiv; 2025 [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2502.20144>
80. Qin A, Street L, Cease K, Viglianti BL, Warren EH, Zhao L, et al. Clinical Determinants of Durable Clinical Benefit of Pembrolizumab in Veterans With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2017;18(5):559-64.

LAURENT Martin

Prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie par Deep Learning à partir de l'image histopathologique dans les carcinomes épidermoïdes ORL

Thèse *Anatomie et cytologie pathologique* : Lyon 2024 ; n°76

Résumé

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 900 000 nouveaux cas et 500 000 décès par an. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé. Les traitements conventionnels, incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, ont une efficacité limitée et entraînent des effets secondaires sévères. Bien que l'immunothérapie ait changé la prise en charge de ce cancer, seuls 20 à 30% des patients traités par immunothérapie en tirent un réel bénéfice clinique. Récemment une approche par Deep Learning basée sur l'histologie a montré une efficacité dans la prédiction de l'immunothérapie dans certains cancers dont le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, même si ces travaux sont monocentriques et souvent de petite taille. Notre objectif est donc de développer un modèle de Deep Learning capable de prédire la réponse à l'immunothérapie à partir de l'histologie dans une étude bicentrique afin de permettre aux cliniciens de mieux adapter la prise en charge thérapeutique.

Notre cohorte se composait de patients traités aux Hospices Civiles de Lyon (255/361, 71%) et au Centre Léon Bérard (106/361, 29%). Les patients étaient majoritairement des hommes (285, 79%), fumeurs (299, 83%), consommateurs d'alcool (223, 62%), et avaient un âge moyen de 63 ans (23-94). Par ordre de fréquences, les sites tumoraux identifiés étaient majoritairement au niveau de l'oropharynx (146, 40%), la cavité orale (80, 22%), l'hypopharynx (63, 18%), et le larynx (39, 11%). Les carcinomes épidermoïdes étaient le plus souvent peu différenciés (187, 52%), diagnostiqués à un stade avancé (T3T4 ; 245, 68%), accompagnés de métastases ganglionnaires (236, 65%), et sans métastase à distance (326, 90%). Les traitements reçus avant l'immunothérapie étaient la chirurgie (232/361, 64%), la chimiothérapie (295/361, 82%) et la radiothérapie (267/361, 74%). Quel que soit le traitement initial, les patients étaient traités par immunothérapie, majoritairement en monothérapie (284, 79%), par nivolumab (246, 68%) ou pembrolizumab (85, 24%) pour une durée moyenne de 4,5 mois (1-77). La majorité des patients étaient des non-répondeurs (230, 64%), alors que 12% avait une réponse stable ou partielle mais de manière brève (<3 mois), et 24% avait une réponse partielle ou complète de manière prolongée (>3 mois ; 88, 24%). Notre approche de Deep Learning basée sur l'histologie a obtenu une précision moyenne de 0,98 dans la prédiction de la réponse à l'immunothérapie sur le groupe d'entraînement, et de 0,97 sur le groupe de validation, avec une aire sous la courbe de 0,97 après 50-100 epochs.

Au total, ces premières données sur une cohorte Lyonnaise bicentrique sont prometteuses, et suggèrent que notre algorithme pourrait aider les cliniciens à mieux sélectionner les patients ayant le plus de chance de répondre à l'immunothérapie soit de manière brève, soit de manière prolongée afin d'en adapter le traitement. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution. En effet, il sera important de confirmer ces résultats sur une étude multicentrique de grande envergure et une cohorte de test externe.

MOTS CLÉS : Carcinome épidermoïde, Tête et cou, Immunothérapie, Deep learning, Histopathologie

JURY :

Présidente : Madame la Professeure Alexandra TRAVERSE-GLEHEN

Membres : Monsieur le Professeur Philippe CERUSE

Monsieur le Professeur Julien PERON

Monsieur le Docteur Nazim BENZERDJEB

DATE DE SOUTENANCE : 09/04/2025