Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Impact d'un séquençage moléculaire systématique au diagnostic en oncologie digestive, expérience d'un centre

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 25 Juin 2021

Par Madame Bernadette DE RAUGLAUDRE

Née le 21 février 1992 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DAHAN Laetitia	**Président**
Monsieur le Professeur GONCALVES Anthony	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe	**Assesseur**
Monsieur le Professeur MITRY Emmanuel	**Assesseur**
Madame le Docteur NORGUET Emmanuelle	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

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

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

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

2016

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

2017

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

2018

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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

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

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

ANATOMIE *4201*

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

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

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

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

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

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

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

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

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

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

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

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

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

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

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

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

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

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

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

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

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

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

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

NEUROLOGIE *4901*

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

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

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

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

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

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

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

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

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

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

Remerciements

A Madame le Professeur Laetitia Dahan, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, pour ta confiance dans ce projet, et de m'avoir accompagné etout au long de ma progression.
Je te remercie pour ta disponibilité, ton aide et les connaissances que tu m'as transmises tout au long de mon internat, aussi et surtout pour ton exemple de femme et maman médecin, qui m'ont beaucoup aidé dans mon discernement et sont un exemple pour moi.
J'espère être à la hauteur du service d'oncologie digestive de la Timone dans la suite de mon internat.

A Monsieur le Professeur Anthony Goncalvez, merci de prendre part à ce jury. Travailler et apprendre à vos côtés a été une expérience très riche. Merci pour votre disponibilité et votre confiance, même dans les moments les plus critiques. Votre sensibilité à l'égard de chacun force l'admiration.

A monsieur le Professeur Philippe Grandval, merci pour la bienveillance que tu as eue envers moi depuis le début de mon internat et aussi pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. C'est un plaisir de pouvoir continuer à apprendre à tes cotés.

A monsieur le Professeur Emmanuel Mitry, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de Thèse. Nous avons peu travaillé ensemble mais votre dévouement pour l'oncologie et pour les patients est pour moi un exemple à suivre.

A madame le Docteur Emmanuelle Norguet – Monnereau, merci pour tout ce que tu m'as appris. A tes côtés, on apprend l'humour, l'humilité, mais surtout à être un bon médecin, et je suis heureuse de savoir que je vais pouvoir travailler à tes côtés ces prochaines années.

A monsieur le Professeur Julien Mancini, merci pour votre relecture et votre aide précieuse dans ce travail.

A madame le Docteur Isabelle Nanni, merci pour votre aide également et de m'avoir fourni les informations nécessaires à ce travail. J'espère que nous pourrons poursuivre ce passionnant sujet ensemble.

A la FFCD et la SNFGE.

A tous les chefs, professeurs et médecins que j'ai rencontré pendant mon parcours, merci d'avoir contribué à ma formation et de m'avoir permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui, ainsi qu'au personnel paramédical qui m'a aidé tout au long de mon internat.

A tous mes co-internes.

A mes amis.

A ma famille.

A mes enfants.

A mon mari.

IMPACT D'UN SEQUENCAGE MOLECULAIRE SYSTEMATIQUE AU DIAGNOSTIC EN ONCOLOGIE DIGESTIVE, EXPERIENCE D'UN CENTRE.

Table des matières

1. ABSTRACT 2
2. INTRODUCTION 5
3. MATERIELS ET METHODES 7
4. RESULTATS 11
5. DISCUSSION : 22
6. CONCLUSION 27
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 28

Table des illustrations

Figure 1. Principales anomalies moléculaires pouvant être ciblées par un traitement, selon la localisation 7

Figure 2. Technologie NGS Ion Torrent. 8

Figure 3. Flow chart. 12

Tableau 1. Caractéristiques des patients. 13

Tableau 2. Mutations retrouvées. 15

Figure 4. Répartition des mutations selon leur localisation. 17

Figure 5. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale au diagnostic de métastase, selon l'utilisation d'une thérapie ciblée sur une anomalie moléculaire (n = 13) ou non (n = 262). 17

Tableau 3. Caractéristiques des patients traités par un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire. 18

Figure 6. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale au diagnostic, chez les patients métastatiques (n = 275), métachrones (n = 114) ou synchrones (n = 161), versus non métastatiques (n = 186), après réalisation du séquençage NGS. 19

Figure 7. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale des patients métastatiques (n = 275) après diagnostic des métastases (A), par Organe (B) et selon le statut mutationnel (C, D). 20

Figure 8. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale dans le sous-groupe Cancer colorectal (Non métastatique A, Métastatique B) des patients MSI (n = 30) versus MSS (n = 211). 21

Figure 9. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale dans le sous-groupe cancer pancréatique selon la présence d'une mutation TP53 ou non (non métastatique, A et métastatique, B) et selon la présence d'une mutation RAS ou non (non métastatique, C et métastatique, D). 22

Tableau 4. Principales études sur le séquençage à haut débit et l'utilisation d'un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire. 25

1. ABSTRACT

Introduction : Les technologies de profilage moléculaire tumoral sont devenues de plus en plus importantes à l'ère de la médecine de précision, leur utilisation en routine est encore limitée par leur accessibilité, leur coût et la disponibilité du matériel tumoral.

Matériels et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les traitements reçus et les données de survie des patients atteints d'un cancer digestif ayant bénéficié d'un test moléculaire de séquençage à haut débit (NGS) de manière systématique au diagnostic. L'objectif principal de cette

étude monocentrique était de comparer la survie globale des patients qui ont été traités avec une thérapie ciblée sur une anomalie moléculaire à celle des patients qui ont bénéficié d'un traitement standard. La survie globale médiane a été calculée depuis le diagnostic initial de la maladie jusqu'au décès.

Résultats : 528 patients ont été adressés dans le service d'Oncologie Digestive de l'hôpital de la Timone de Marseille entre janvier 2018, et novembre 2020 pour prise en charge d'un cancer digestif et ont bénéficié d'un séquençage moléculaire à haut débit. Parmi eux 461 patients avaient un carcinome digestif (75 ont été exclus du fait de la présence d'une GIST ou une Tumeur neuro endocrine, d'une localisation digestive de cancer extra digestif ou de l'absence de suivi dans notre centre) et 275 une maladie métastatique (synchrone ou métachrone). Pour les patients métastatiques, des altérations moléculaires actionnables ont été identifiées pour 95 patients (43,5%) et pour 13 patients (4,7%) un traitement ciblé a été administré sur les résultats du NGS initial. Il n'y avait pas de différence significative de médiane de survie globale entre les patients ayant reçu un traitement ciblé par les données du criblage moléculaire par rapport aux patients qui ont reçu le traitement standard recommandé (2,89 [95%CI 1,84 - 3,93] contre 2,86 [95%CI 1,52 - 4,19], p = 0,671).

Discussion et conclusion : Cette étude suggère que la génomique à haut débit peut améliorer la prise en charge des patients et bien que ces résultats n'aient pas montré un bénéfice chez les patients traités par une thérapie ciblée sur les données du NGS, ils sont prometteurs. Des essais randomisés sont nécessaires pour confirmer qu'il existe un bénéfice à traiter les patients par une thérapie ciblée sur les données d'un NGS même si les premiers résultats paraissent prometteurs.

2. INTRODUCTION

On dénombre environ 3.9 millions de nouveaux cas de cancer et 1.9 millions de décès par cancer en Europe en 2018, toutes localisations confondues. Les cancers digestifs, représentent un quart de cette incidence globale (Œsophage 1.4%, Estomac 3.4%, Colorectal 12.8%, Foie 2.1%, Pancréas 3.4%, soit 23.1%) et un tiers de la mortalité par Cancer (Œsophage 2.3%, Estomac 5.3%, Colorectal 12.6%, Foie 4%, Pancréas 6.6%, soit 30.8%) (1)

Parmi ceux-ci, le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. Le cancer du Pancréas dont l'incidence est croissante est la quatrième cause.

Les tendances observées des taux de mortalité par cancer digestif en Europe sont stables ou en légère augmentation. Par conséquent, le nombre de décès devrait augmenter avec le vieillissement continu de la population européenne (1).

La pathogénèse moléculaire du cancer est caractérisée par l'acquisition successive d'altérations génétiques qui amène à l'activation aberrante de proto-oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Le phénotype moléculaire des cancers digestifs commence à être bien connu, mais nous devons améliorer les implications de ces nouvelles connaissances pour la prise en charge thérapeutique des patients (2,3).

Actuellement, plusieurs méthodes de test pour identifier les altérations génomiques sont utilisées dans la pratique clinique : la recherche d'un mutant ou d'une perte d'expression protéique par immunohistochimie (IHC), la recherche de mutations dans l'ADN par PCR, ainsi que le profilage moléculaire basé sur le NGS (Next Generation Sequencing). La méthode par PCR (méthode dite de Sanger) est centrée sur une région d'intérêt qui concerne un seul gène ou un groupe de gènes sélectionnés en fonction des signes cliniques recueillis et de l'hypothèse diagnostique faite par le prescripteur. Le séquençage NGS, quant à lui, permet de séquencer des millions de fragments simultanément. Ce processus à haut débit se traduit par le séquençage de centaines à des milliers de

gènes à la fois, et permet ainsi de détecter des variants nouveaux ou rares (4). Cette méthode nécessite également moins de matériel cellulaire, est plus rapide, moins coûteuse et plus précise. Ce séquençage NGS comprend un séquençage ADN recherchant des mutations génomiques, mais certains gènes (notamment FGFR2 ou NTRK) une fois transcrits peuvent former des fusions avec de multiples partenaires pour lesquels un séquençage supplémentaire de l'ARN est nécessaire.

Cette technologie a permis la découverte de nouveaux gènes associé au cancer et la signification clinique de ces altérations génomiques dans la prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique (5).

Aujourd'hui, certains patients bénéficient de traitements ciblés, basés sur des anomalies moléculaires, diagnostiqués par ces méthodes génomiques, en routine ou dans le cadre d'essai cliniques ou en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Les principales mutations actionnables et leurs thérapies ciblées en oncologie digestive sont résumées dans la figure 1.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer le bénéfice sur la survie globale de ces thérapies ciblées administrées sur les données d'un NGS systématiquement réalisé au moment de la prise en charge d'un cancer digestif.

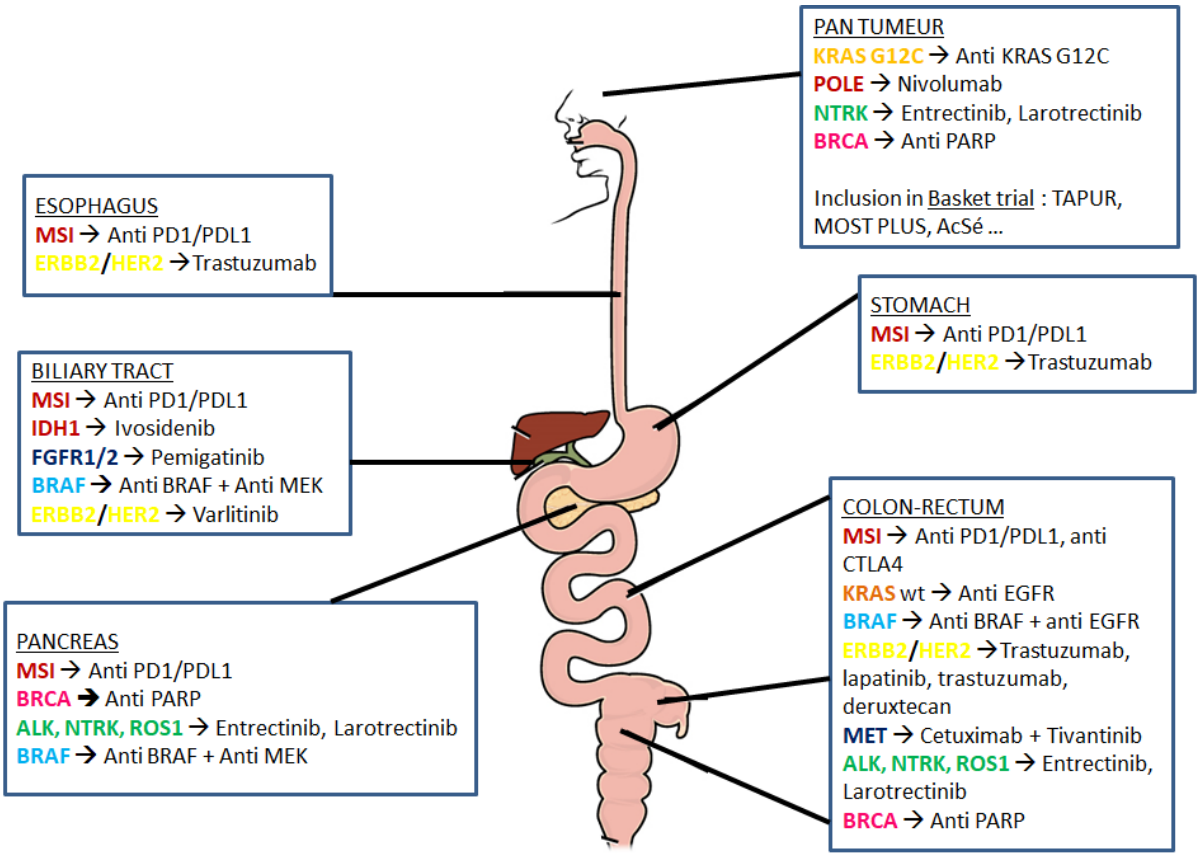


Figure 1. Principales anomalies moléculaires pouvant être ciblées par un traitement, selon la localisation.

3. MATERIELS ET METHODES

Patients et Design de l'étude

Pour identifier l'impact d'un séquençage ciblé systématique des patients au diagnostic sur la prise en charge, nous avons recueilli rétrospectivement les données de tous les patients ayant bénéficié d'un NGS dans le service de cancérologie digestive de l'hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France, entre janvier 2018 et novembre 2020 pour l'ADN (NGS mutation) et novembre 2018 à novembre 2020 pour l'ARN (NGS fusion).

Les patients éligibles pour l'inclusion dans notre étude étaient ceux avec (i) un cancer digestif, prouvé histologiquement au sein de notre centre avec réalisation d'un séquençage au diagnostic et pour lesquels (ii) une Réunion de concertation pluridisciplinaire a été réalisée au moins pour la première ligne de traitement.

Les patients exclus de notre analyse étaient ceux qui n'avaient pas de suivi dans notre centre (décès avant prise en charge, absence de données dans le dossier médical), les cancers non digestif (lymphome, poumon, vessie) et certains cancers digestif particuliers tels que les GIST, les tumeurs neuro endocrines, les cancers in situ.

Le suivi des patients débutait au diagnostic avec réalisation d'un profilage moléculaire systématique et décision au cours d'une RCP d'une première ligne de traitement.

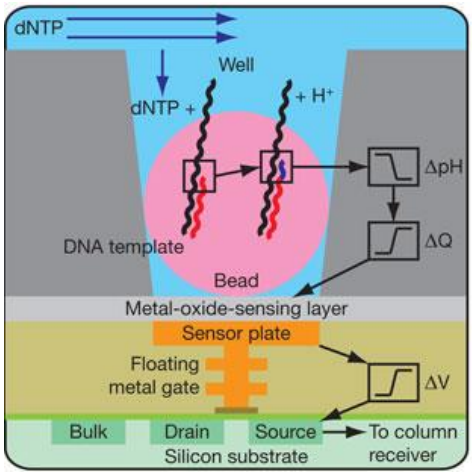


Figure 2. Technologie NGS Ion Torrent.

Les échantillons tumoraux étaient recueillis par biopsie endoscopique ou prélèvement chirurgical et pouvaient être issus de lésions primitives ou secondaires. Ces prélèvements ont été analysés par la technologie Ion Torrent S5 XL Thermofisher, qui est une technique par amplicon, après signature d'une autorisation écrite et éclairée.

Cette technique est basée sur des puces semi-conductrices, remplies de puits, qui relarguent un proton quand un nucléotide est incorporé par l'ADN polymérase. Cette réaction entraine un changement de pH local détecté au niveau des senseurs de la puce et converti en données brutes sous forme d'un ionogramme, avant d'être transformé en données de séquences.

Les données sur les patients ont été recueillies dans le dossier médical informatisé de notre établissement, notamment à partir du compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire concernant les données cliniques et le compte rendu de biologie moléculaire pour les mutations.

Séquençage moléculaire

Les recherches ont été orientées à l'aide d'un panel validé, appelé Oncomine Solid Tumor (OST et OST+) comportant 22 gènes pour la recherche sur ADN : EGFR, ALK, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, KRAS, PIK3CA, BRAF, AKT1, PTEN, NRAS, MAP2K1, STK11, NOTCH1, CTNNB1, SMAD4, FBXW7, TP53 ; 4 gènes pour la recherche sur ARN : ALK, RET, ROS1, NTRK1 ; et ajout d'une recherche IDH1 pour les cancers biliaires avancés et d'une recherche BRCA somatique pour les cancers du pancréas (6).

Les traitements spécifiques étaient proposés par l'oncologue et discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire puis expliqués aux patients (inclusion dans un essai, ATU ou traitement exceptionnel) qui avaient le choix d'accepter ou non, après information claire au cours d'une consultation dédiée.

En dehors des mutations RAS dans le cancer colorectal et l'amplification HER2 dans le cancer gastrique qui sont déjà recherchées en routine et nécessaires pour la décision thérapeutique, les mutations actionnables retenues, selon les données de la littérature, étaient les instabilités microsatellitaires (7,8), les mutations affectant le domaine de relecture de l'ADN polymerase POLE dans le cadre du cancer colorectal (9), les mutations BRAF en particulier V600E dans le cancer colorectal (10) le cholangiocarcinome (11) ou le cancer du pancréas(12), les mutations ERBB2/HER2 dans le cancer colorectal (13–15) ou le cholangiocarcinome (16), l'amplification de MET dans le cancer colorectal (17), les réarrangements ALK, ROS1 et les mutations d'EGFR dans le cancer colorectal et du pancréas (18,19), les fusions NTRK1/3(20), les mutations BRCA1/2 voire PALB2, ATM, RAD51 (21–23), les mutations IDH1(24) et FGFR1/2 fusions ou réarrangement (25) dans le

cholangiocarcinome, les mutations KRAS de type G12C (26), et de façon plus large et non exhaustive grâce aux essais cliniques « panier » (27–29) : les pertes de PTEN ou mutations de PIK3CA, d'AKT1, de VEGFR, de la voie mTOR (PDGFRA, KIT, DDR1/2), les fusions ou mutations de RET, …

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude rétrospective monocentrique était d'évaluer la survie globale des patients ayant reçu un traitement décidé et ciblé sur les données du NGS initial, quelle que soit la ligne thérapeutique. Nous avons réalisé de façon exploratoire des comparaisons indirectes par rapport aux patients ayant reçu des lignes de traitement standard et par rapport aux données de la littérature.

Les patients étaient suivis tout au long de leur traitement dans notre centre.

Nous avons constitué deux analyses séparées de la survie globale des patients ayant un cancer métastatique et de ceux ayant un cancer restant localisé tout au long de la prise en charge. Dans le groupe des patients métastatiques, nous avons évalué la survie globale des patients ayant un statut mutationnel « hyper-muté » (avec au moins 4 mutations retrouvées) et ceux non hyper-mutés ou sans mutation, ainsi que la survie par organe et par mutation.

Analyse statistique

Pour comparer des proportions (e.g. statut MSI) un test du χ^2 était utilisé pour les variables catégorielles et un test de Mann-Whitney pour les variables ordinales. Nous avons effectué les analyses de survie à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparé les courbes avec un test du log-Rank, les estimations sont rapportées pour les médianes avec des Intervalles de confiance à 95%. Un seuil de signification pour les valeurs p a été fixé à 0.05 pour tous les tests statistiques. Toutes les analyses ont été réalisées avec IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Inc., New York, USA).

Ethique

L'étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation et les recommandations de la Déclaration d'Helsinki. Un consentement éclairé par écrit a été obtenue de tous pour l'analyse de séquençage ADN / ARN.

4. RESULTATS

Sur les 535 patients ayant eu un séquençage NGS demandé par une unité fonctionnelle digestive de la Timone APHM entre le 1er janvier 2018 et le 30 novembre 2020, 461 ont été inclus dans notre étude. (Fig 3.)

Parmi les patients exclus de l'analyse, vingt et un patients (3.9%) étaient atteints de GIST ou TNE, et ont donc été exclus de notre analyse en raison de différences significatives de prise en charge et d'oncogénèse tumorale de ces types particuliers de tumeur. Quinze patients (2.8%) avaient une localisation digestive d'un primitif non digestif (mélanome, cancer de vessie, lymphome, mésothéliome pleural, cancer pulmonaire). Deux patients (0.4%) sont décédés avant toute prise en charge. Huit patients (1.5%) avaient bien eu un séquençage sur pièce opératoire ou biopsie mais l'analyse histologique ne retrouvait pas de prolifération carcinomateuse. Pour quatre patients (0.7%) les données cliniques n'étaient pas disponibles centre et vingt-quatre (4.5%) étaient suivi dans un autre centre.

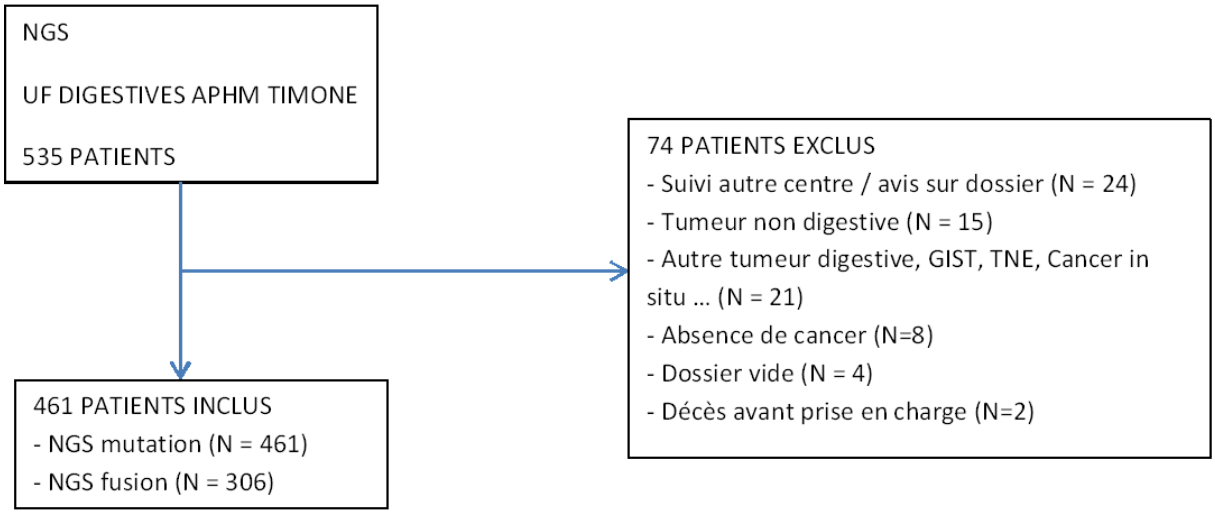


Figure 3. Flow chart.

Caractéristiques

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Pour les 461 patients inclus, la moyenne d'âge au diagnostic était de 66.2 ans (Extrêmes 17.5 – 95.6 ans), 281 étaient des hommes (61%). Le type de tumeur le plus fréquent était le cancer colorectal (n = 248, 53.8%), devant les autres localisations tumorales : le cancer du pancréas (n = 67, 14.5%), le cholangiocarcinome (n = 54, 11.7%), le cancer de l'estomac (n = 45, 9.8%), le cancer de l'œsophage (n = 21, 4.6%) et d'autres localisations minoritaires (anus, n = 10, 2.2% ; Péritoine, n = 6, 1.3% ; Grèle, n = 5, 1.1% et de primitif inconnu, n = 5, 1.1%).

275 patients étaient métastatiques (60.7%), 161 synchrones (34.9%) et 114 métachrones (24.7%), 186 patients n'ont pas développé de métastases (40.3%).

	Population Globale, N=461	Métastatiques (synchrones et métachrones), N=275
Sexe		
Masculin	281 (61%)	173 (62.9%)
Féminin	180 (39%)	102 (37.1%)
Age		
≤ 65 ans	203 (44%)	129 (46.9%)
> 65 ans	258 (56%)	146 (53.1%)
Moyenne (intervalle)	66.2 (17.5 – 95.6)	65.2 (19.5 – 90.2)
Localisation tumorale		
Œsophage	21 (4.6%)	11 (4%)
Estomac	45 (9.8%)	32 (11.6%)
Colorectal	248 (53.8%)	130 (47.3%)
Pancréas	67 (14.5%)	49 (17.8%)
Cholangiocarcinome	54 (11.7%)	35 (12.7%)
Autre (Anus, Grèle, Péritoine, Primitif inconnu)	26 (5.6%)	18 (6.5%)
Localisé	186 (40.3%)	/
Métastases synchrones	161 (34.9%)	161 (58.5%)
Métastases métachrones	114 (24.7%)	114 (41.5%)
Type histologique		
ADK	435 (94.4%)	256 (93.1%)
CE	17 (3.7%)	10 (3.6%)
Carcinome Indifférencié	9 (2%)	9 (3.3%)
MSS	401 (87%)	247 (89.8)
MSI	42 (9.1%)	17 (6.2%)
Non recherché	18 (3.9%)	11 (4%)
Mutation retrouvée		
Non	70 (15%)	45 (16.4%)
Oui	391 (84.8%)	230 (83.6%)
Fusion recherchée	306 (66.4%)	188 (68.4%)
Non	302 (98.7%)	186 (98.9%)
Oui	4 (1.3%)	2 (1.1%)
Nombre de mutation		
0	72 (15.6%)	47 (17.1%)
< 4	360 (78.1%)	211 (76.7%)
≥ 4	29 (6.3%)	17 (6.2%)
Traitement ciblé	14 (3%)	13 (4.7%)
Etat dernières nouvelles		
Vivant	228 (49.5%)	121 (44%)
Décédé	143 (31%)	108 (39.3%)
Perdu de vue	90 (19.5%)	46 (16.7%)

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Un séquençage moléculaire ciblé de l'ADN (NGS Mutation) a été réalisé systématiquement au diagnostic pour tous les patients inclus (n = 461) et un séquençage de l'ARN (dit NGS Fusion) a été réalisé chez ceux inclus à partir de novembre 2018 (n = 306, soit 66.4%). Les rapports génomiques ont été validés par un généticien moléculaire. L'intérêt thérapeutique de la cible a été définie en réunion de concertation pluridisciplinaire par l'oncologue référent sur les données de la littérature.

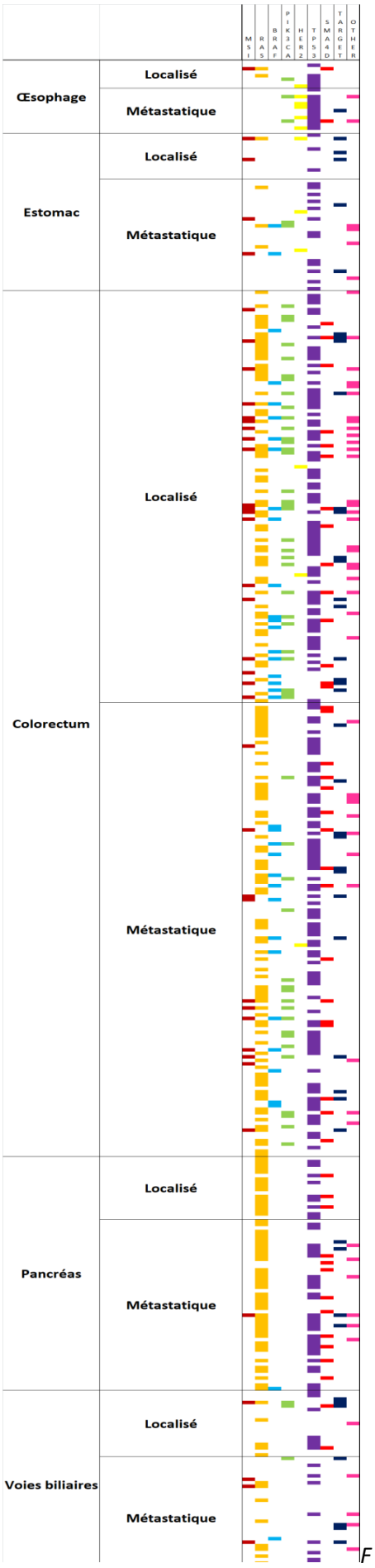
Trois cent quatre-vingt-neuf patients avaient au moins une mutation (84.3%) ; une fusion a été retrouvée chez seulement 4 patients (1.3%). Les profils mutationnels étaient variés et sont reportés dans la figure 4 et le tableau 2. En population métastatique, la fréquence des mutations était de 52.4% pour TP53, 45.5% pour RAS, 9.8% pour SMAD4, 9.5% pour PIK3CA, 7.6% pour BRAF, 6.2% pour MSI, 3.3% pour PTEN, 2.9% pour HER2, 1.1% pour POLE et <1% pour les autres mutations.

Cent quatre-vingt-dix-neuf cibles moléculaires exploitables ont été détectées (199/461, soit 43.2%) et 95 chez les patients métastatiques (95/275, soit 34.5%).

	Population Globale, N=461	Métastatiques (synchrones et métachrones), N=275
MSS	401 (87%)	247 (89.8)
MSI	42 (9.1%)	**17 (6.2%)**
Non recherché	18 (3.9%)	11 (4%)
Mutation RAS		
Non	250 (54.2%)	150 (54.5%)
Oui	211 (45.8%)	125 (45.5%)
Dont G12C	7 (1.5%)	**6 (2.2%)**
Mutation BRAF		
Non	422 (91.5%)	254 (92.4%)
Oui	39 (8.5%)	21(7.6%)
dont **V600E**	30 (6.5%)	**14 (5.1%)**
PIK3CA		
Non	400 (86.8%)	249 (90.5%)
Oui	**61 (13.2%)**	**26 (9.5%)**
HER 2		
Non	449 (97.4%)	267 (97.1%)
Oui	12 (2.6%)	8 (2.9%)
Hors Oesogastrique	3 (0.7%)	**1 (0.4%)**
TP53		
Non	220 (47.7%)	131 (47.6%)
Oui	241 (52.3%)	144 (52.4%)
SMA4D		
Non	414 (89.8%)	248 (90.2%)
Oui	47 (10.2%)	27 (9.8%)
AKT1	6 (1.3%)	**1 (0.4%)**
PDGFRA	3 (0.7%)	**2 (0.7%)**
POLE	4 (0.9%)	**3 (1.1%)**
PTEN	11 (2.4%)	**9 (3.3%)**
RET	2 (0.4%)	**1 (0.4%)**
ALK	2 (0.4%)	**/**
ATM	2 (0.4%)	**2 (0.7%)**
BRCA	1 (0.2%)	**1 (0.4%)**
DDR2	5 (1.1%)	**/**
EGFR	1 (0.2%)	**1 (0.4%)**

KIT	4 (0.9%)	**2 (0.7%)**
IDH1	3 (0.7%)	**2 (0.7%)**
MET	4 (0.9%)	**2 (0.7%)**
FGFR 1/2	4 (0.9%)	**2 (0.7%)**
PALB2	1 (0.2%)	**1 (0.4%)**
Fusion	N = 306	N = 188
ALK	2 (0.7%)	**1 (0.5%)**
ROS1	1 (0.3%)	**1 (0.5%)**
RET	1(0.3%)	**/**
Autres mutations*		
1	43 (9.3%)	19 6.9%)
2	10 (2.2%)	8
3	1 (0.3%)	(2.9%)
		1
		(0.5%)
*Autres mutations : Amplification FGFR1/2, Amplification MYC, Mutation CHECK2, Mutation CDK 12, Mutation CCND1, Mutation CTNNB1, Mutation ERBB4, Mutation FBXW7, Mutation FGFR3, Mutation STK11, Mutation APC, , Mutation KEAP1 …		

Tableau 2. Mutations retrouvées.


MSI
RAS
BRAF
PIK3CA
HER2
TP53
SMAD
TARGET
OTHER
Œsophage
Localisé
Métastatique
Estomac
Localisé
Métastatique
Colorectum
Localisé
Métastatique
Pancréas
Localisé
Métastatique
Voies biliaires
Localisé
Métastatique

F

Figure 4. Répartition des mutations selon leur localisation.

Analyse de survie

Dans notre étude 13/275 (4.7%) patients ont pu bénéficier d'un traitement ciblé sur les résultats du NGS initial, 7 pour un cancer colorectal (5 MSI, 2 POLE, 1 ATR et 1 PIK3CA), 1 pour un cancer de l'estomac (POLE), 1 pour un cancer du pancréas (MSI) et 3 pour un cholangiocarcinome (2MSI et 1 IDH1), (Tableau 3). Il n'y avait pas de différence significative de survie liée à l'utilisation d'un traitement ciblé sur les données du NGS initial chez les patients métastatiques par rapport aux patients non métastatiques (2.89 [95%CI 1.84 – 3.93] versus 2.86 [95%CI 1.52 – 4.19], p = 0.671). (Fig 5).

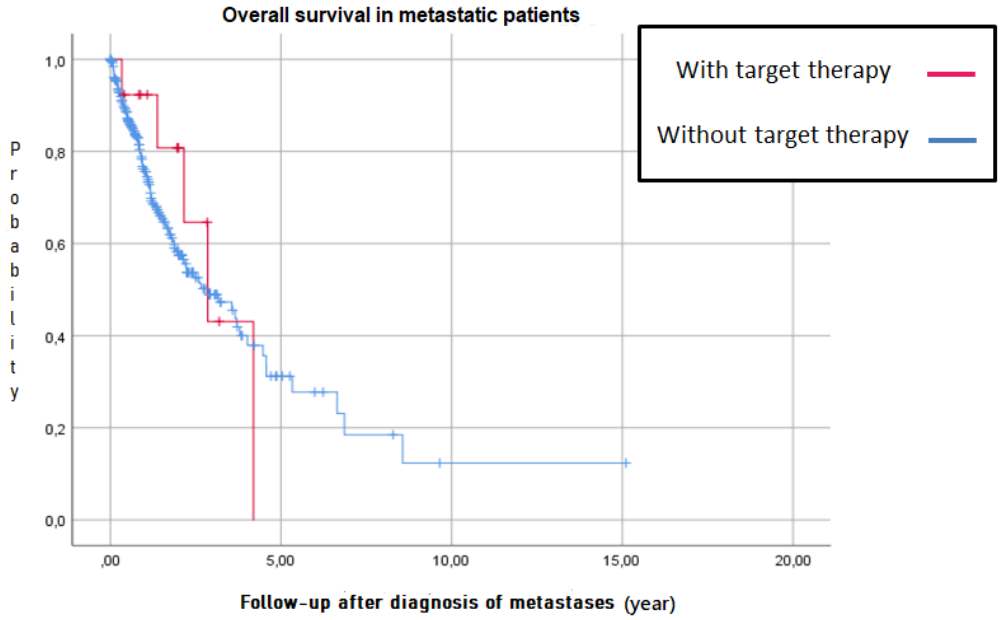


Figure 5. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale au diagnostic de métastase, selon l'utilisation d'une thérapie ciblée sur une anomalie moléculaire (n = 13) ou non (n = 262).

	Age	Sexe	Cible	Traitement	Type	Ligne thérapeu-tique	Meilleure réponse	Durée de suivi total (année)
Colon	72	F	MSI	Nivolumab	Essai clinique, phase 3	L2	Stable à 1 mois puis Progression à 3 mois	2.84
	66	H	ATR	AZD6738 (bithérapie antiPARP +	Essai clinique, phase I	L3	Progression à 1 mois	4.2

				antiATR)				
	67	H	MSI	Pembrolizumab	Compassionnel	L2	Doute sur une pseudo progression à 4 mois puis Progression confirmée à 5 mois	2.51
	81	F	MSI	Nivolumab – Ipilimumab	Essai clinique, phase 3	L2	Réponse objective à 10 mois, traitement en cours	2.16
	49	H	POLE	Nivolumab	Essai clinique, phase 3	L2	Réponse objective à 5 mois puis progression à 7 mois	1.38
	58	H	PIK3CA	Aspirine	Hors essai	L1	Réponse objective à 12 mois	3.61
	73	F	MSI	Pembrolizumab	Compassionnel, hors AMM	L1	Progression à 1 mois	0.34
	50	F	MSI	Nivolumab	Essai clinique, phase 3	L1	Réponse objective à 5 mois, traitement en cours	0.52
Estomac	64	H	POLE	Nivolumab	Essai clinique, phase 3	L3	Pseudo progression à 1 mois et Progresison confirmée à 3 mois	2.16
Pancreas	34	H	MSI	Pembrolizumab	Compassionnel, hors AMM	L4	Progression à 1 mois	2.86
Cancer biliaire	73	H	MSI	Atezolizumab	Compassionnel, hors AMM	L2	Stable à 3 mois	2
	55	F	IDH1	FT-2102	Essai clinique, phase 1b/2	L2	Réponse objective à 8 mois puis progression à 13 mois	2.61
	78	F	MSI	Nivolumab	Essai clinique, phase 3	L2	Réponse objective à 34 mois (durée du traitement de 24 mois)	3.73

Tableau 3. Caractéristiques des patients traités par un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire.

En population générale, la médiane de survie globale était de 4.19 ans [95%IC 2.78 – 5.61]. Chez les patients ne développant pas de métastases, la médiane de survie n'était pas atteinte (Fig 6, A).

En population métastatique (synchrone ou métachrone, n = 275, 60.7%), la médiane de survie globale au diagnostic de la maladie cancéreuse était de 4,13 ans [95%IC 3.04 – 5.21], (Fig 6, B) Avec une médiane de 2.66 ans [95%IC 2.03 – 3.29], la présence de métastases synchrones était associée à une moins bonne survie au diagnostic que leur apparition métachrone (5.69 ans, [95%IC 2.57 – 8.81], $p < 0.0001$).

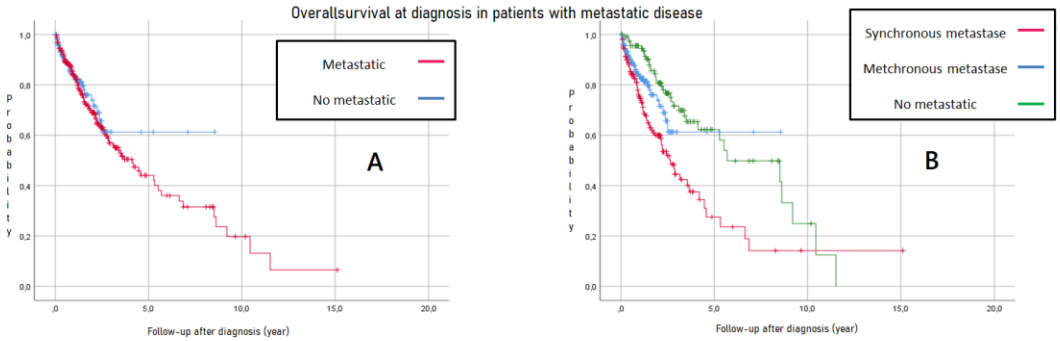


Figure 6. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale au diagnostic, chez les patients métastatiques (n = 275), métachrones (n = 114) ou synchrones (n = 161), versus non métastatiques (n = 186), après réalisation du séquençage NGS.

La médiane de survie globale était de 2.86 ans [95%IC 1.84 – 3.87] à partir du diagnostic de la maladie métastatique (Fig 7, A). Il n'y avait pas de différence significative de survie en fonction du sexe (Hommes 2.23 [95%IC 0.85 – 3.61] versus Femmes 3.17 [95%IC 2.12 – 4.22], p = 0.683) et de l'âge (≤65 ans 3.17 [95%IC 2.09 – 4.26] versus >65 ans 2.23 [95%IC 0.96 – 3.51], p = 0.332).

Il n'y avait pas de différence de survie en fonction du statut mutationnel, < 4 mutations ou ≥ 4 mutations (2.66 [95%IC 1.65 – 3.68] versus 4.19 [95%IC 1.86 – 6.53], p = 0.681) en population métastatiques et par sous-groupe d'organe, mais les patients non mutés avaient une médiane de survie de 2.17 ans [95%IC 1.62 – 2.71] qui semblait inférieure aux patients « hyper-mutés » bien que non significative (4.19, [95%IC 1.86 – 6.53], p = 0.792), (Fig 7, C – D).

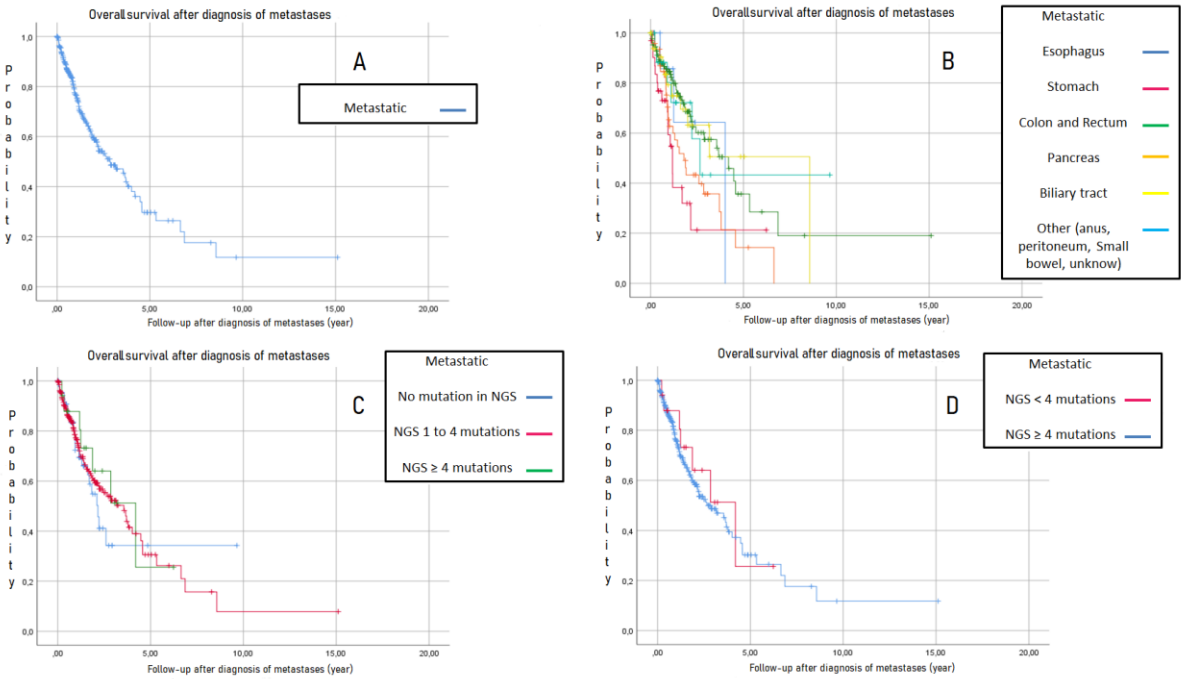
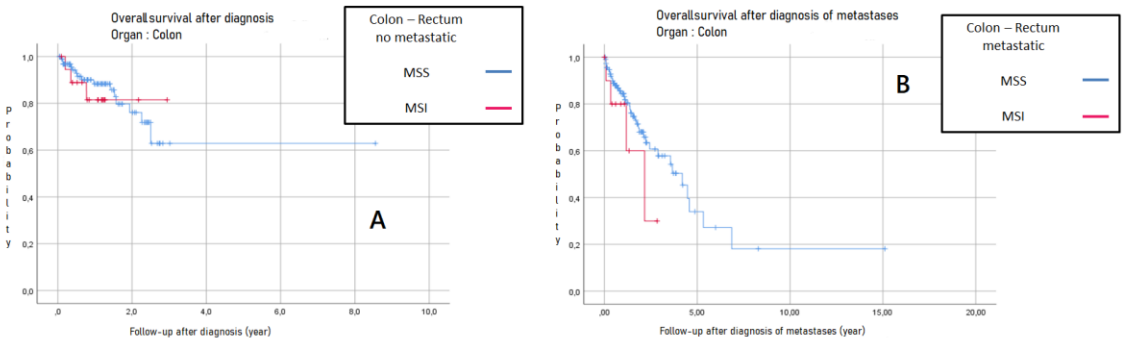


Figure 7. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale des patients métastatiques (n = 275) après diagnostic des métastases (A), par Organe (B) et selon le statut mutationnel (C, D).

Nous avons également comparé les survies par organe et par type de mutation. Le statut MSI était significativement plus fréquemment associé à une maladie non métastatique (Odds Ratio 0.42 [0.22 – 0.8], p = 0.008) ainsi qu'à un statut « hyper-muté » avec une distribution non homogène selon le nombre de mutation (p= 0.042). (Fig. 8)



NGS with MSI status research (n = 443)	MSS (n = 401, 90.5%)	MSI (n = 42, 9.5%)
NUMBER OF MUTATIONS		
No mutation (n = 69)	66 (95.7%)	3 (4.3%)
< 4 mutations (n = 345)	311 (90.1%)	34 (9.9%)
= 4 mutations (n = 29)	24 (82.8%)	5 (17.2%)
Non – homogeneous distribution according to the number of mutations (p= 0.043)		
METASTATIC STATUS		
Non metastatic (n = 179)	154 (86%)	25 (14%)
Metastatic (n = 264)	247 (93.6%)	17 (6.4%)
OR 0.42 [0.22 – 0.8], p = 0.008		

Figure 8. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale dans le sous-groupe Cancer colorectal (Non métastatique A, Métastatique B) des patients MSI (n = 30) versus MSS (n = 211).

Dans le sous-groupe Cancer du Pancréas localisé, on notait une différence de survie en fonction du statut TP53 en faveur des patients mutés avec une médiane non atteinte (p = 0.043), qui n'était pas retrouvée chez les patients métastatiques. A l'inverse chez les patients métastatiques, on retrouvait une différence de survie entre les patients RAS muté et RAS sauvage, avec une meilleure survie chez les patients RAS mutés (1.44 [95%IC 1.53 – 2.59] chez les patients RAS wt vs 6.65, p = 0.035). (Fig.9)

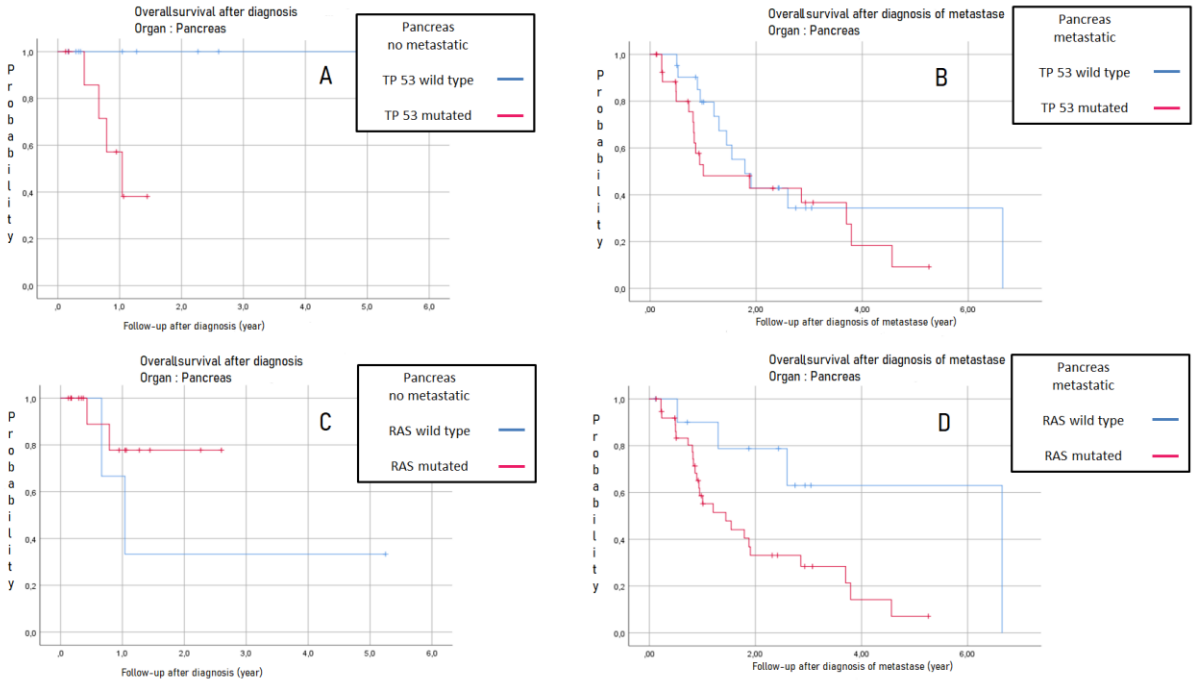


Figure 9. Courbe de Kaplan – Meier de survie globale dans le sous-groupe cancer pancréatique selon la présence d'une mutation TP53 ou non (non métastatique, A et métastatique, B) et selon la présence d'une mutation RAS ou non (non métastatique, C et métastatique, D).

5. DISCUSSION :

Dans notre étude, Il n'a pas été retrouvé de bénéfice de survie globale pour les patients traités par une thérapie adaptée à une cible moléculaire détectée sur un NGS systématiquement réalisé au moment de la prise en charge. Cependant, il existe un large panel mutationnel des tumeurs en cancérologie digestive comme le montre cette étude, 82.9% des patients présentent au moins une mutation en situation métastatique, et de nombreuses cibles potentiellement actionnables en dehors des AMM actuelles ont été retrouvées (43.2% dans la population globale et 34.5% en situation métastatique). Notre cohorte est large avec un effectif de patients important, recueillis en vie réelle et avec un recul de près de 3 ans, et des données descriptives du paysage mutationnel des cancers digestifs fournies sur une base de donnée importante pour des études ultérieures. De plus les localisations tumorales était diversifiées avec près de 50% de cancers non colorectaux, rendant compte des différences d'oncogénèse entre les différents sous type tumoraux et pouvant permettre

la sélection des patients pour de futurs essais ciblant une altération moléculaire spécifique. Nous avons aussi inclus les patients sans nous limiter aux patients métastatiques, nous donnant une idée de la dynamique temporelle des altérations génomiques.

Certains patients présentaient un statut « hyper-muté », qui semble prédire une réponse à l'immunothérapie, dans l'essai KEYNOTE 028 (30) ainsi que dans les résultats préliminaires de l'essai TAPUR (31) et ainsi pourrait permettre d'étendre l'indication de l'immunothérapie, notamment chez ceux qui n'ont pas d'instabilité miscrosatellitaire.

Cette étude, bien que basée sur la survie globale qui est un critère de jugement robuste et pertinent, est limitée par le fait qu'elle soit rétrospective. En effet, certains patient inclus en début d'étude présentaient des mutations qui n'avaient alors pas encore été repérées comme potentiellement actionnables et auraient pu faire l'objet d'un traitement ciblé si elles avaient été découvertes en fin d'étude. Ainsi, malgré la durée de près de 3 ans, pouvant sembler relativement courte, les thérapies ciblées proposées en 2020 sont plus nombreuses que celles existant en 2018.

Concernant l'objectif principal portant sur le bénéfice d'un traitement ciblé sur la survie globale, les résultats obtenus dans cette étude ne peuvent être extrapolés à chaque sous-groupe tumoral du fait de l'hétérogénéité de notre cohorte. En effet, chaque sous-groupe tumoral n'est pas impacté de la même manière par la mise en place d'un traitement ciblé sur une mutation retrouvée au NGS. Cette hétérogénéité tumorale entraine un manque de puissance si nous devions analyser le bénéfice d'une thérapie ciblée en fonction de chaque localisation.

Il y a longtemps eu des controverses sur la question de savoir si l'utilisation de la génomique pouvait améliorer les résultats de survie chez les patients avec des cancers difficiles à traiter. Malgré une première étude négative (32), les études récentes montrent aujourd'hui un franc bénéfice de survie à rechercher et traiter des anomalies tumorales activables, avec des survies prolongées dans les sous-groupes et parfois des réponses cliniques et objectives. Schwaederle et al. ont réalisé des

méta-analyses des essais de phase 1 et de phase 2 portant sur une stratégie de traitement oncologique personnalisé ciblant un biomarqueur quel qu'il soit et, dans les deux cas, ils ont démontré que l'utilisation d'une thérapie ciblée sur une anomalie moléculaire permettait d'obtenir un taux de réponse plus élevé et une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, par rapport au traitement standard (33,34). Dans l'essai IMPACT/COMPACT, mené par Stockley et al., 1893 patients ont été recrutés et 1640 ont été testés. 84 patients ont été traités par un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire (5%) avec un taux de réponse globale significativement plus élevé (35). Dans l'essai WINTHER, 107 patients ont bénéficié d'un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire sur la base d'un séquençage ADN (n = 69) ou ARN (n = 38), le taux de maladie stabilisée > 6 mois, de réponse partielle ou complète était de 26.2% (36). Ces résultats sont également retrouvés de manière plus marquée dans l'essai MOSCATO-01 mené par Massard et al., où le séquençage des tumeurs améliore la survie pour 33% des patients atteints de cancers avancés (37) en particulier dans les cancers biliaires avancés (38). Ce bénéfice est également retrouvé avec l'essai mené par Pishvaian et al. dans le cancer du pancréas métastatique, avec une médiane de survie allant jusqu'à 2.58 ans dans le groupe traité par une thérapie ciblé sur une anomalie moléculaire et aucune autre modalité thérapeutique n'offre un avantage de cette ampleur dans cette population de patients (39), Tableau 4.

	Essai	Centre	Date	Type de cancer	Méthode de séquençage	Nombre de patients	Traitement ciblé	Réponse
Le Tourneau et al., Lancet Oncol, 2015 (32)	Essai SHIVA	Multi-centrique, 5 centres (France)	Octobre 2012 à Juillet 2014	Cancers solides avancés	Séquençage ADN par AmpliSeq	741 patients séquencés, 293 avaient au moins une altération moléculaire (40%)	195 patients (26%) ont été randomisés : 99 pour une thérapie ciblée appariée à une altération moléculaire et 96 traités au choix de l'investigateur	Survie sans progression **2.3 mois** dans le groupe expérimental [95%IC 1.7 – 3.8] vs 2 mois [95%IC 1.8 – 2.1], HR 0.88, p=0.41
Rodon et al. Nat Med, 2019 (36)	Essai WINTHER	Multi-centrique, 5 centres (France, Espagne, Canada, Etats Unis)	Avril 2013 à Décembre 2015	Cancer du colon, ORL, pulmonaire et autres tumeurs solides avancées.	Séquençage ADN avec un panel de 236 gènes et expression ARN (transcriptome)	303 patients, 253 testés	107 patients étaient éligibles à un traitement ciblé (35%)	Taux de réponse global (Maladie stable > 6 mois, partielle ou complète réponse) 26.2%.
Stockley et al. Genome med, 2016 (35)	Essai IMPACT / COMPACT	Mono-centrique (Princess Margarette Cancer Centre, Ontario, USA)	Mars 2012 à Juillet 2014	Cancers solides avancés	MALDI TOF Hotspot panel et Targeted NGS panel.	1893 patients inclus, 1640 testés	89 patients ont reçu un traitement ciblé (5%)	Taux de réponse global plus élevé dans le groupe thérapie ciblée (**19%**) versus thérapie non appariée sur une altération moléculaire (9%), p<0.026
Massard et al., Cancer Discov, 2017 (37)	Essai MOSCATO-01	Mono-centrique (Institut Gustave Roussy, Paris – France)	Décembre 2011 à Mars 2016	Cancers solides avancés	Séquençage NGS ADN par AmpliSeq – Thermofisher et Hybridation génomique comparative (aCGH)	1035 patients inclus, 843 testés (89%), 411 avaient une altération moléculaire exploitable (49%)	199 ont été traités par unr thérapie appariée (24%)	Le ratio PFS2/PFS1 était **> 1.3 chez 33%** des patients (63/193). Réponse objective **11%, 22/194,** [95%CI 7 – 17] et survie globale médiane **11.9 mois** [95%CI 9.5 – 14.3]
Pishvaian et al. The Lancet, 2020 (39)	Retrospective analyse du programme KYT Know Your Tumor	Mono-centrique (Perthera, McLean, USA)	Juin 2014 à Mars 2019	Adénocarcinome du pancréas	NGS FoundationOnegenes et PGDx R203 Genes. Panel IHC (17 gènes) Caris IHC Proteins et NeoGenomics IHC.	1856 patients, 1082 testés (58%), 677 analysés	189 avaient une altération moléculaire exploitable (28%) et 46 ont été traités (6.8%)	Survie globale plus longue, médiane **2.58 ans** [95%IC 2.39 – non atteinte] versus ceux qui ont reçu un traitement standard, non apparié 1.51 ans [1.33 – 1.87], HR 0.42, p = 0.0004

Tableau 4. Principales études sur le séquençage à haut débit et l'utilisation d'un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire.

La réalisation d'un NGS systématique au diagnostic est une question importante aujourd'hui. Au niveau économique en France, cette analyse ne fait pas encore partie des actes de la sécurité sociale elle est inscrite dans liste des actes hors nomenclature (RIHN), avec un coût de 882.90 euros par séquençage, soit 1765,80 euros pour une recherche ADN et ARN. L'hôpital est remboursé à 50% environ. De plus les questions logistiques et l'agressivité de la maladie sont également des facteurs à prendre en compte. Dans notre étude, nous avons pratiqué ce séquençage au diagnostic pour tous les patients quel que soit le statut de leur maladie et cela a pu induire un biais important de sélection, 7 patients sont décédés moins d'un mois après leur séquençage, 186 patients sont restés localisés. La limitation de la prescription du NGS aux situations métastatiques/réfractaires au traitement, ou aux patients jeunes, encore aptes à recevoir un traitement est une question essentielle (40).

Compte-tenu du nombre limité de gènes dont l'analyse a actuellement un intérêt médical démontré, le NGS est aujourd'hui utilisé sous forme de panel (Targeted sequencing) pour réaliser rapidement une analyse d'un nombre choisi de gènes d'intérêt théranostique sur un grand nombre de patients afin de réduire les délais et les coûts. Mais un apport important des nouvelles technologies de séquençage dans le cancer est d'avoir accès à la globalité des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse, par un séquençage complet de l'exome (Whole exome sequençing) qui permet l'identification des profils moléculaires et des mutations récurrentes d'intérêt nosologique, pronostique ou théranostique, d'évaluer l'hétérogénéité génétique tumorale et dynamique, qui est à l'origine de la résistance secondaire aux traitements. Dans un essai présenté à l'ASCO en 2014 par Lim et al., les résultats d'un séquençage complet de tumeurs ont été comparés à ceux d'un séquençage ciblé (AmpliSeq panel) sur 56 patients atteints de cancers avancé du sein, du poumon et colorectal. Le séquençage intégral du génome était plus informatif que le séquençage ciblé (70 % des cas comparé à 30 % des cas).(41) Cependant dans l'essai MOSCATO-01, le séquençage de l'exome entier a permis de détecter des mutations chez 8 patients qui ne présentaient aucune altération sur le séquençage ciblé et les tests d'hybridation in situ, ce qui représente moins de 10%

des patients inclus et suggère que le séquençage ciblé peut garantir la détection des altérations les plus courantes.(37,42)

Les technologies de séquençage à haut débit ne font pas partie des recommandations internationales alors qu'ils sont réalisés en routine clinique dans de nombreux centres et des essais observationnels similaires apparaissent (43), comme notamment l'étude mené à Paris par l'équipe de Bayle et al., des études prospectives multi-centriques sur des séries plus importantes sont envisagées et permettront d'analyser plus significativement l'impact de la médecine de précision sur le pronostic des patients.

Le défi actuel, aujourd'hui porté par les sociétés savantes et le Plan France génomique 2025, est d'améliorer l'efficacité de la médecine de précision, ses indications, son accessibilité ainsi que son utilisation, pour permettre d'étendre le nombre de patients traités et avoir un impact sur la survie.

6. CONCLUSION

Bien que notre étude ne retrouve pas d'impact en survie globale de l'utilisation d'une thérapie ciblée sur une anomalie moléculaire actionnable, le panel mutationnel des cancers digestifs est large et ces résultats préparent l'avenir des essais cliniques prospectifs guidés par le profilage moléculaire. Seuls des essais interventionnels prospectifs et thérapeutiques par sous-groupes d'altérations moléculaires ou de tumeur prouveront définitivement les avantages de ces thérapies et sont la prochaine étape logique des essais cliniques pour les patients atteints d'un cancer digestif.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2018;103:356-87.

2. Fakhri B, Lim K-H. Molecular landscape and sub-classification of gastrointestinal cancers: a review of literature. J Gastrointest Oncol. juin 2017;8(3):379-86.

3. Stenzinger A, Weichert W. Genetic Profiling of Cancers of the Digestive System: Biological Insights and Clinical Implications. Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol. 2017;84(6):306-22.

4. Rusk N, Kiermer V. Primer: Sequencing—the next generation. Nat Methods. janv 2008;5(1):15-15.

5. Fontanges Q, De Mendonca R, Salmon I, Le Mercier M, D'Haene N. Clinical Application of Targeted Next Generation Sequencing for Colorectal Cancers. Int J Mol Sci [Internet]. 16 déc 2016 [cité 22 mars 2021];17(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187917/

6. Williams HL, Walsh K, Diamond A, Oniscu A, Deans ZC. Validation of the Oncomine™ focus panel for next-generation sequencing of clinical tumour samples. Virchows Arch. 2018;473(4):489-503.

7. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 25 juin 2015;372(26):2509-20.

8. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2020;38(1):1-10.

9. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. Lancet Gastroenterol Hepatol. nov 2016;1(3):207-16.

10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 24 oct 2019;381(17):1632-43.

11. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol. 1 sept 2020;21(9):1234-43.

12. Guan M, Bender RJ, Pishvaian MJ, Halverson DC, Tuli R, Klempner SJ, et al. Molecular and clinical characterization of BRAF mutations in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs). J Clin Oncol. 1 févr 2018;36(4_suppl):214-214.

13. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. J Clin Oncol. 20 mai 2020;38(15_suppl):4000-4000.

14. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. juin 2016;17(6):738-46.

15. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. avr 2019;20(4):518-30.

16. Javle MM, Oh D-Y, Ikeda M, Yong W-P, McIntyre N, Lindmark B, et al. Results from TreeTopp: A randomized phase II study of the efficacy and safety of varlitinib plus capecitabine versus placebo in second-line (2L) advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC). J Clin Oncol. 20 mai 2020;38(15_suppl):4597-4597.

17. Rimassa L, Bozzarelli S, Pietrantonio F, Cordio S, Lonardi S, Toppo L, et al. Phase II Study of Tivantinib and Cetuximab in Patients With KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Emergence of MET Overexpression: Lesson Learned for Future Trials With EGFR/MET Dual Inhibition. Clin Colorectal Cancer. juin 2019;18(2):125-132.e2.

18. Tuli R, Lo S, Koo J, Pishvaian M, Bender RJ, Petricoin E, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement and Response to Crizotinib in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. JCO Precis Oncol. 7 août 2017;(1):1-5.

19. Amatu A, Somaschini A, Cerea G, Bosotti R, Valtorta E, Buonandi P, et al. Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer. Br J Cancer. déc 2015;113(12):1730-4.

20. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 1 févr 2020;21(2):271-82.

21. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. J Clin Oncol. 20 janv 2015;33(3):244-50.

22. Leichman L, Groshen S, O'Neil BH, Messersmith W, Berlin J, Chan E, et al. Phase II Study of Olaparib (AZD-2281) After Standard Systemic Therapies for Disseminated Colorectal Cancer. The Oncologist. févr 2016;21(2):172-7.

23. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 25 juill 2019;381(4):317-27.

24. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. juin 2020;21(6):796-807.

25. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 1 mai 2020;21(5):671-84.

26. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. nov 2019;575(7781):217-23.

27. American Society of Clinical Oncology. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 4 mai 2021]. Report No.: NCT02693535. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02693535

28. UNICANCER. Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 6 mai 2021]. Report No.: NCT03012581. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03012581

29. Centre Leon Berard. A Two-period, Multicenter, Randomized, Open-label, Phase II Study Evaluating the Clinical Benefit of a Maintenance Treatment Targeting Tumor Molecular Alterations in Patients With Progressive Locally-advanced or Metastatic Solid Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 6 mai 2021]. Report No.: NCT02029001. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02029001

30. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria J-C, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2019;37(4):318-27.

31. Meiri E, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, Shrestha S, Ahn ER, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. J Clin Oncol. 1 févr 2020;38(4_suppl):133-133.

32. Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. oct 2015;16(13):1324-34.

33. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. J Clin Oncol. 10 nov 2015;33(32):3817-25.

34. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 1 nov 2016;2(11):1452-9.

35. Stockley TL, Oza AM, Berman HK, Leighl NB, Knox JJ, Shepherd FA, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. Genome Med [Internet]. 25 oct 2016 [cité 19 mai 2021];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078968/

36. Rodon J, Soria J-C, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. Nat Med. mai 2019;25(5):751-8.

37. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. Cancer Discov. juin 2017;7(6):586-95.

38. Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, Ferté C, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. déc 2017;87:122-30.

39. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. avr 2020;21(4):508-18.

40. Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, Alfranca A, Sanchez-Madrid F, Quintela-Fandino M. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? EClinicalMedicine [Internet]. 1 août 2020 [cité 9 mai 2021];25. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30231-5/abstract

41. Lim HJ, Shen Y, Laskin JJ, Gelmon KA, Renouf DJ, Sun S, et al. The use of whole-genome sequencing in therapeutic for decision making in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol. 20 mai 2014;32(15_suppl):11026-11026.

42. Postel-Vinay S, Boursin Y, Massard C, Hollebecque A, Ileana E, Chiron M, et al. Seeking the driver in tumours with apparent normal molecular profile on comparative genomic hybridization and targeted gene panel sequencing: what is the added value of whole exome sequencing? Ann Oncol. 1 févr 2016;27(2):344-52.

43. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/interet-et-impact-du-sequencage-moleculaire

Serment d'Hippocrate

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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