



**HAL**  
open science

# Impact en pratique clinique de l'analyse génomique à haut débit sur biopsie liquide chez des patients atteints de tumeurs solides

Étienne Gouton

► **To cite this version:**

Étienne Gouton. Impact en pratique clinique de l'analyse génomique à haut débit sur biopsie liquide chez des patients atteints de tumeurs solides. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03409116

**HAL Id: dumas-03409116**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03409116v1>**

Submitted on 29 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Impact en pratique clinique de l'analyse génomique à haut débit sur biopsie  
liquide chez des patients atteints de tumeurs solides**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 12 Octobre 2021**

**Par Monsieur Etienne GOUTON**

**Né le 26 octobre 1992 à Aix-En-Provence (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

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

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent**

**Président**

**Monsieur le Professeur ANDRE Nicolas**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur JEANSON Arnaud**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

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

### **Asseseurs :**

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

### **Chargés de mission :**

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

## ÉCOLE DE MEDECINE

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

### **Chargés de mission**

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

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

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

**Chargés de mission**

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

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

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

**Chargés de mission**

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

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

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

**Chargés de mission**

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		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 MICHOTÉY 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

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

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
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)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

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

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *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)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

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

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-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 Médicale  
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 ORTHOPÉDIQUE 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)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

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)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE 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 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

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

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

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 ; BRÛLOGIE 5004**

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

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

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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

**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)

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

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

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

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

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

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**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)

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 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)



**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 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

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) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**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)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

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

## **REMERCIEMENTS**

### ***AUX MEMBRES DU JURY,***

#### **A Monsieur le Professeur Laurent GREILLIER,**

Je te remercie d'avoir accepté de présider ce jury,

Je suis reconnaissant de cette confiance que tu m'accordes, et de m'accueillir dans le service de l'Hôpital Nord.

J'ai hâte de pouvoir débiter cette nouvelle étape à tes côtés.

#### **A Madame le Docteur Pascale TOMASINI,**

Merci infiniment pour l'aide que tu m'as apportée tout au long de ce travail,

Tes conseils, ton écoute, ta disponibilité et ta gentillesse ont été d'un soutien inestimable.

Et s'il ne s'agissait que de la thèse...

Merci pour ton aide pour le Master 2 qui s'annonce, et de t'être mis en 4 à la recherche de financements.

Tous ces projets n'auraient pas pu aboutir sans ton aide.

Merci infiniment.

#### **A Monsieur le Professeur Nicolas ANDRE,**

Vous m'avez fait l'honneur de participer à ce jury,

Je vous remercie de l'attention que vous avez pu porter à ce travail.

Je vous assure ma sincère reconnaissance.

#### **A Monsieur le Docteur Arnaud JEANSON,**

Un semestre à Nord ne m'aura pas suffi, il a fallu que je rempile pour 6 mois supplémentaires à tes côtés...

Merci de ton aide au quotidien, de ta bonne humeur, de ton humilité.

Des médecins comme toi, on n'en croise pas tous les jours.

Que ce soit à l'hôpital Nord, au CLIP<sup>2</sup>, ou autour d'un verre, j'espère pouvoir continuer longtemps à travailler (et rire) avec toi.

## **A MA FAMILLE,**

### **Papa et Maman,**

Vous avez toujours été là pour moi, dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

Des textes récités le dimanche soir en P1, jusqu'à la soutenance de cette thèse, votre soutien n'aura jamais cessé de m'accompagner.

Vous êtes mes modèles de réussite.

Je serai toujours là pour vous (sauf quand il s'agira de laver la salade...)

Je ne vous le dis peut-être pas assez souvent, mais je vous aime tellement.

### **Laure,**

Une grande sœur, c'est celle qui vous aide à avancer dans la vie. Et grâce à toi j'ai l'impression d'avoir fait le tour du monde.

J'espère ne pas avoir été un petit frère trop... pénible...

Avec quelques années de retard, je m'excuse pour le crayon/front, pour le tabouret/orteil, pour le chausson/nez, pour le chocolat au riz... Promis je ne recommencerai pas !

En écrivant tout cela, je me rends compte à quel point tu as été forte de me supporter, et même de me défendre envers et contre tout.

C'est un peu ça l'amour fraternel...

Merci d'être toi, je t'aime.

Merci à **Victor**, de rendre Laure heureuse. Nous avons encore pleins de belles choses à vivre ensemble.

### **Mamie,**

Je n'aurai pas pu survivre jusque-là sans tes petits plats, emportés dans un tupperware, le dimanche soir (promis, je te les rapporterai !).

A toutes ces discussions sur ton balcon, un midi ou un autre ; tu as été d'un réconfort à chaque fois.

Tu es une femme admirable.

La prochaine fois que tu achètes un nouvel ordinateur, promis je tiendrai encore le secret !

**Papy,**

J'espère te rendre fier à chaque jour,

Tu m'as donné le goût des belles choses.

A ce ballon de foot offert à la naissance, ou aux goûters après l'entraînement du mercredi (nutella et chocolat chaud, un régal !),

Au meilleur des papys.

**Grand-père et grand-mère,**

Comment ne pas avoir une pensée pour vous,

Pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre écoute.

J'espère que vous aussi êtes fiers de moi.

## **A MA 2<sup>E</sup> FAMILLE,**

### **Thomas,**

Le mec qui n'a pas de filtre...

En te voyant râler autant le 1<sup>e</sup> jour où on s'est croisé, qui aurait pensé que tu deviendrais un ami si proche ?

A cette discussion en Espagne, au bord d'une voie ferrée en travaux, à 3h du mat.

On en a fait du chemin depuis...

A tous ces fous rires, à ces vacances entre potes, à la pouzzolane, à ces courses de trail, à ces sorties VTT en plein mois de juillet sous le cagnard et sans un poil d'ombre...

A ces barbecues de lendemain de garde, à Moussa Sissoko et I Will Survive,

Merci d'être là quand ça va pas, et merci d'être encore plus là quand ça va !

*Par contre, j'ai mis une option pour être le tonton préféré de **Sanka**, j'espère que tu l'as bien éduqué pour qu'il s'en souviene !*

### **Charlotte,**

Merci pour tout ce que tu es.

Et désolé si je squatte un peu trop chez vous...

Aux sorties de ski, aux plages corses et au bon vin.

Promis, un jour, pour toi je découvrirai le remède de l'allergie au froid.

*Je compte également sur toi pour rappeler à **Sanka** qui est son tonton préféré...*

*Et désolé mais à cause de lui, mon squattage risque pas de s'arranger !*

### **Eloise**

Mon Elo, tu as un truc que les autres n'ont pas, et qui ne peut pas s'expliquer...

Ce courage, cette abnégation, cette force. Je t'admire tellement.

A tous ces titres de chansons échangés (ou devinés... *#boumboum*), à Queen C., et aux sessions surf !

J'espère que tu sais que pendant votre année à New-York, nous n'aurons plus de vacances, sans toi pour les organiser...

On va être obligés de venir vous voir !

**Prithvi,**

Tu sais comme je t'admire, mais il faudra que tu le reconnaises... je te battraï toujours dans les messages d'anniversaire... (bon OK, l'année dernière tu as gagné... une fois...).

Merci pour cette *Bande à l'IPC*, qui restera la seule et unique version.

A ce jeu d'acteur digne de Bref (*hum... alors oui et non...*)

A tes points SIGAPS, et au Château Simone.

Merci de me faire autant rire.

**Nazim,**

Le cœur sur la main, toujours à se plier en 4 pour vous.

Aux macarons et aux bûches de Noël.

Mais vraiment, il va falloir régler ce problème d'achats compulsifs...

Le filet de volley, les 3 ballons, le freesby, le drone, la GoPro... Tu pourrais ouvrir un Décathlon (ou une Fnac, au choix).

Merci pour tous tes délires, et quand t'es pas en rempla...

**Nahela,**

Comment un si petit corps arrive à avoir autant d'énergie ?

Quand on t'a vu arrivée, on s'est dit que Nazim allait enfin se calmer...

Mais tu es pire en fait !!

Et c'est ça que j'adore chez toi, donc surtout ne t'arrête pas !

**Marine,**

Je m'étais promis que je t'oublierai dans mes remerciements,

Mais, MOI, au moins, je suis un mec sympa...

A tous ces voyages à l'autre bout du monde, à la retraite de Bédouin, aux petits chats, au froid Islandais,

Et à ta motivation perpétuelle malgré notre inertie légendaire.

**Vincent,**

A mon chef préféré ; sans toi le semestre aurait été beaucoup plus long.

Ta mère avait bien raison, j'ai découvert un autre Vincent au travail, sérieux et sans bourdes.



Mais j'adore aussi l'original, celui qu'on connaît depuis 10 ans (même plus besoin de le présenter !).

Dr Jekyll et Mr Harlay.

**Camille,**

Merci de ramener Vincou sur le droit chemin.

A ce magnifique mariage.

Merci de ta douceur et de ta gentillesse.

**Céline,**

Merci pour cette candeur que tu gardes en toute situation.

A tes brunchs gargantuesques, et à tous les voyages passés ensemble.

“Courage, fuyons !!”

**Julien,**

J'espère te voir plus souvent parmi nous maintenant que tu débarques sur Cassis !

**Arnaud,**

A ces soirées, et aux Vieilles Charrues. Merci Hermione (Leviosaaaa !).

Merci pour tous tes délires.

Sans toi, toute cette fac aurait été bien monotone...

**Paul,**

Au nouveau dentiste, et à l'ancien barman.

Je remarque simplement qu'on les voit de moins en moins tes cocktails... Je dis ça, je dis rien...

**Pilou,**

A ces heures passées à la BU,

Sans tes questions/réponses beaucoup trop compliquées posées lors des pauses autour d'un café, je ne pense pas que j'aurai réussi les ECN...

Merci pour ces vacances passées ensemble.

**Rachel,**

A la Colombie.

Hâte de venir voir votre fameuse maison à Anglet !

**Lola,**

Merci d'être une aussi bonne négociatrice avec les propriétaires maltais (même si au final on attend toujours un remboursement !)

A ton accent anglais, que j'adorerais toujours par-dessus tout.

**Adrien,**

À notre passion commune pour Star Wars,

A ton cerveau et à tes satellites.

**Sophie,**

Tu es une battante incroyable.

Longue vie aux paillettes !

À ce semestre avignonnais où le coup de foudre aura été immédiat.

Mon amoureuse pour toujours <3

***A tous ceux-là,***

*Merci de me servir de chauffeur à chaque fois qu'on doit aller quelque part...*

**Édouard, Claire et Cécile,**

Merci pour ces voyages, pour cette science de la montagne et pour les conseils de popote.

Merci pour ces duvets sans lesquels je serai probablement mort de froid.

Longue vie aux montagnes Kirghizes, à la pluie et au vent islandais (qui m'aura permis d'écrire ces remerciements au calme dans Ivar !).

Hâte de repartir en voyage avec vous (au chaud ??).

## ***AUX CO-INTERNES, ET AUX AUTRES,***

### **Roxane et Coline,**

Plus de 2 ans à me supporter au quotidien (ou à vous supporter ??), ça marque...

Sans vous, l'internat et le 21 République auraient été bien fades.

Pensées aux gnocchis/lardons.

### **Mathilde et Elsa,**

A la promo Dream team.

A Aya et à Vegedream.

### **Axel, Camille, Ondine, Laurent,**

Le futur de l'oncologie et de la médecine est bien mal embarqué...

Heureusement que vous êtes là.

Et Bien sûr !!

### **Emilie, Romain, Marie, Arnaud Boyer, Dolores,**

De la brumisation, du Belge et le son des guitares.

De quoi rendre un homme heureux, tout simplement.

### ***A la team du CLIP<sup>2</sup>,***

#### **Quiterie,**

« Qui me stimule quotidiennement, et embellit mes journées au CLIP<sup>2</sup>. »

Tu vois, je suis un co-interne sympa finalement, je te laisse même écrire mes remerciements !

Même si au final, c'était pas totalement faux.

### **Nausicaa,**

Merci pour ton aide pendant 6 mois, et de ton soutien quand l'écriture de cette thèse traînait un peu.

**Maryannick, Albane et Manue,**

Grâce à vous, le mode de vie de la chèvre n'aura plus aucun secret pour moi, et je vous en remercie infiniment.

Merci de la bonne humeur que vous instaurez dans ce service.

Gardez-moi une place à la bergerie...

***A la team Onco 1,***

**Simon, Brice, Erika, Allison, Julien,**

Le COVID aura eu un petit bénéfice, celui de passer 1 mois de rab avec vous!

L'Onco 1 restera le QG en garde.

***A tous les autres que je n'aurai pas pu citer,***

Merci

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>MATERIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>- 5 -</b>
<i>Design de l'étude, objectifs, et patients .....</i>	<i>- 5 -</i>
<i>Analyses génomiques et traitements ciblés .....</i>	<i>- 6 -</i>
<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>- 7 -</i>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>- 9 -</b>
<i>Patients .....</i>	<i>- 9 -</i>
<i>Profils moléculaires et traitements.....</i>	<i>- 13 -</i>
<i>Efficacité.....</i>	<i>- 21 -</i>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>- 27 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 33 -</b>

## **INTRODUCTION**

L'oncogénèse est un processus complexe lié à l'accumulation d'altérations moléculaires (AM) impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (1).

Historiquement, l'analyse standard des gènes "driver" oncogéniques était basée sur des méthodes analysant un seul gène à la fois. Mais récemment, le développement des techniques de séquençage génomique à haut-débit, en particulier le séquençage de nouvelle génération (next-generation sequencing, NGS), a permis une amélioration des performances et de la rapidité de réalisation de ces tests diagnostiques. Les techniques actuelles apportent ainsi une vision d'ensemble de la complexité génomique tumoral, dans un délai compatible avec la pratique clinique, et avec un coût financier acceptable. De telles avancées dans les techniques de séquençage ont permis l'identification d'AM pouvant avoir un rôle de biomarqueurs prédictifs et/ou de cible thérapeutique, et ayant ainsi un impact clinique majeur (2)

Environ 400 à 500 gènes "driver" oncogéniques ont été décrits à travers différents types tumoraux (3,4), mais tous ne sont pas cliniquement pertinents. Seul quelques-uns d'entre eux peuvent être ciblés par des traitements disponibles qui leurs sont spécifiques. Les recherches récentes dans le domaine de la génomique tumorale ont mené au développement de thérapies adaptées au profil moléculaire (TAPM), qui sont dirigées contre les protéines anormales résultantes de ces AM. Ce mode d'action contraste avec celui des chimiothérapies cytotoxiques classiques, qui impliquent une inhibition de la réplication cellulaire ou induisent des dommages ADN. Plusieurs études ont démontré que le fait de cibler certaines AM d'intérêt dans des types tumoraux particuliers pouvait améliorer les résultats cliniques (survie ou réponses). Il est possible de citer comme exemple les anomalies de *EGFR*, *ALK*, *ROS1* ou *BRAF V600* dans les cancers bronchiques non à petites cellules (5–8), de *BRAF V600E* dans les mélanomes (9), de *BCR-ABL* dans les leucémies myéloïdes chroniques (10), ou bien de *RET* dans les cancers médullaires de la thyroïde (11).

Alors que certains gènes "drivers" oncogéniques surviennent dans un grand nombre de certains cancers très spécifiques, d'autres anomalies ciblables sont retrouvées à des fréquences plus faibles au travers de multiples types tumoraux et sous-types histologiques (12). Cette observation a été le point de départ de la remise

question de la stratégie thérapeutique historique, basée uniquement sur l'histologie. Certaines TAPM ont été évaluées indépendamment du type tumoral, et ont permis d'obtenir des taux de réponse et de survie impressionnants, comme avec l'entrectinib pour les tumeurs solides avec fusion de *NTRK*, le vemurafenib pour les tumeurs (hors mélanome) mutées *BRAF V600E*, ou même en utilisant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) tels que le pembrolizumab pour les tumeurs avec une forte instabilité microsatellitaire (MSI) (13–15). Cette approche assez récente est à la base de ce qu'on appelle la médecine oncologique de précision, dans laquelle le traitement proposé est dirigé contre un gène, et individualisé pour chaque patient, sans tenir compte du type de cancer primitif (16).

Jusqu'à présent, le vrai bénéfice clinique de cette oncologie de précision reste assez incertain. De nombreuses études prospectives non randomisées ont suggérées une amélioration clinique grâce avec une TAPM individualisée par rapport au traitement standard (17–24). Cependant, la seule étude randomisée de phase 2 a échoué à montrer une supériorité de cette stratégie basée sur les TAPM, avec une survie sans progression (SSP) médiane de 2,3 mois dans le groupe expérimental *versus* 2,0 mois dans le groupe contrôle ( $p=0,41$ ) (25). Certaines hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer ces résultats discordants, comme l'hétérogénéité spatiale et temporelle au sein même de la tumeur, ou bien les différences moléculaires entre la tumeur primitive et ses métastases qui résultent de nombreuses pressions de sélection (traitements, système immunitaire) (26,27). Si l'on prend en compte cette hétérogénéité, il semble fondamental de déterminer un profil génomique complet "en temps réel" avant de débiter une thérapie. Cela permettrait de conforter le meilleur choix thérapeutique à chaque moment. La réalisation itérative de NGS est une option valable, mais la nécessité de biopsies tissulaires répétées pourrait être difficile à supporter pour les patients.

L'analyse de l'ADN circulant (ADNc), aussi appelée biopsie liquide, est un outil d'analyse de biomarqueurs utilisant des fluides corporels (sang, urines, liquide céphalo-rachidien) afin de diagnostiquer et surveiller certains cancer, sans les inconvénients d'une biopsie tissulaire (28). L'utilisation de l'ADNc a montré de nombreux avantages tels qu'une réduction du délai de rendu des résultats en comparaison avec les analyses tissulaires (29), ou l'obtention d'un meilleur reflet de la charge tumorale et de l'hétérogénéité intratumorale (qui peut être sous-estimée par

des biopsies tissulaires uniques) (30,31). De plus, l'acceptation de prélèvements sanguins itératif par le patient pourrait être meilleure, avec moins de complications.

Dans cette étude, notre but était donc d'évaluer la faisabilité et l'impact clinique d'une analyse génomique à haut-débit basée sur des biopsies liquides, chez des patients atteints de cancers solides, en déterminant la proportion de patients traités par une TAPM, ainsi que leurs devenir clinique.



## **MATERIEL ET METHODES**

### *Design de l'étude, objectifs, et patients*

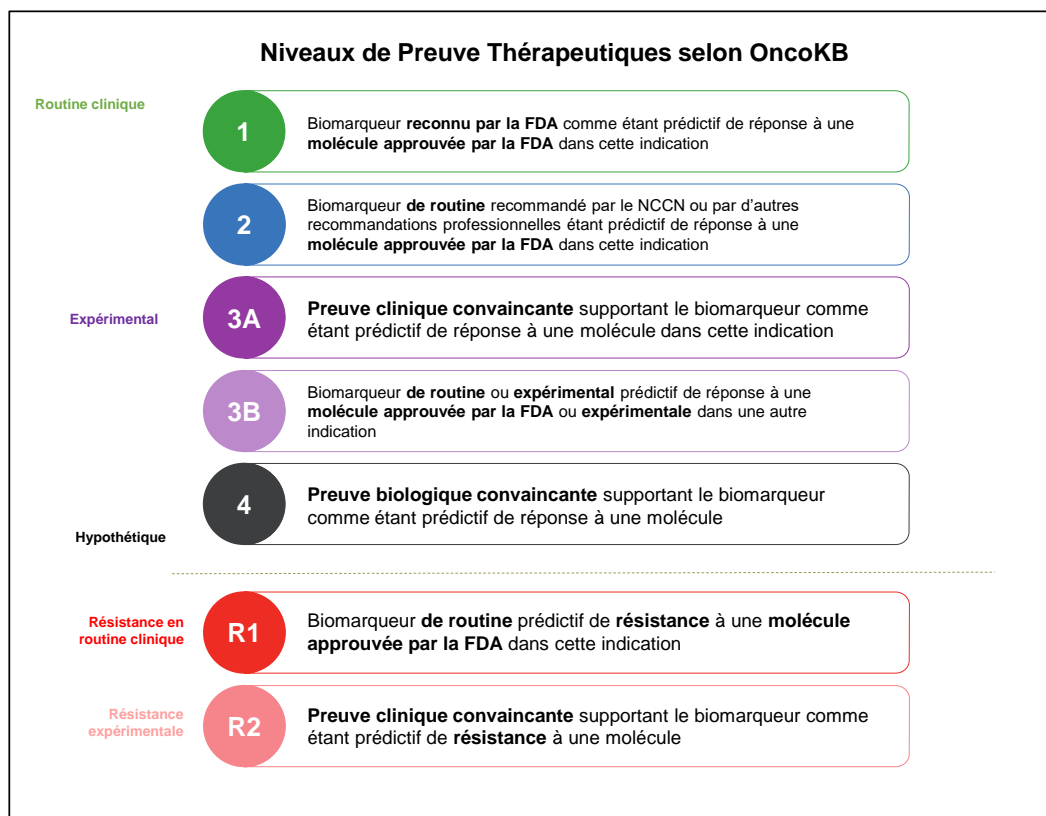
Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, réalisée au sein de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM, Marseille, France). Le principal objectif de l'étude était de décrire la proportion de patients avec une anomalie moléculaire actionnable (AMA) pour lesquels les décisions thérapeutiques ont été prises en accord avec les résultats de l'analyse génomique sur ADNc. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients suivis pour un cancer solide et ayant une AM ou une AMA, ainsi que d'évaluer la SSP2 (définie comme la survie sans progression obtenue avec le premier traitement administré après séquençage génomique (traitement 2)), les taux de réponse sous traitement 2, la survie globale (SG), et le ratio SSP2/SSP1 (où SSP1 correspond à la survie sans progression obtenue avec le dernier traitement administré avant séquençage génomique (traitement 1)). Un ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  permettait de considérer un bénéfice du traitement 2 par rapport au traitement 1, comme défini précédemment par Von Hoff *et al* (32).

Les patients étaient éligibles s'ils avaient une tumeur solide, et avaient bénéficié d'un séquençage génomique complet sur ADNc au cours de soins de routine réalisés dans notre institution (AP-HM), entre Février 2019 et Mars 2021. Aucune restriction basée sur le type tumoral, l'anatomopathologie, les traitements précédents ou sur d'autres facteurs n'était imposée pour l'inclusion. Pour chaque patient, les données cliniques suivantes au moment du séquençage génomique étaient recueillies rétrospectivement au sein des dossiers médicaux électroniques : des données démographiques (âge, sexe, statut tabagique), des données biologiques (type tumoral, statut moléculaire), des données radiologiques (stade tumoral, réponses aux traitements selon les critères RECIST 1.1), des données de traitement (classes thérapeutiques précédentes et ultérieures, durées de traitement), ainsi que des données de survie (SSP, SG). Chaque patient a signé librement un formulaire de consentement autorisant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche. Cette étude rétrospective et non-interventionnelle a été réalisée après approbation par notre comité institutionnel (*numéro d'enregistrement : PADS20-341*).

## Analyses génomiques et traitements ciblés

Les analyses génomiques ont été réalisées grâce au test FoundationOne Liquid CDx (F1LCDx). Il s'agit d'un outil de diagnostic *in vitro* basé sur la réalisation d'un NGS, et analysant un panel de 324 gènes en utilisant l'ADN circulant isolé à partir de plasma extrait de sang périphérique total anticoagulé. Les prélèvements sanguins étaient collectés dans 2 tubes (8,5 ml par tube), en utilisant les kits de collecte et d'envoi fournis par Foundation Medicine, Inc. Les prélèvements étaient ensuite envoyés à température ambiante à Foundation Medicine, Inc (Cambridge, MA). Le test F1LCDx utilise une méthode d'extraction d'ADN unique afin d'obtenir de l'ADNc à partir du plasma issu de sang total. La fraction tumorale ainsi que des signatures génomiques telles que la charge mutationnelle (CM) ou l'instabilité microsatellitaire (MSI) étaient également recherchées. Les informations techniques supplémentaires concernant la réalisation du test F1LCDx sont disponibles dans la note de la FDA (33).

Une anomalie moléculaire actionnable (AMA) était définie comme une AM pour laquelle un traitement ciblant soit l'AM, soit la voie activée par l'AM était disponible (en routine ou en essai clinique), et en utilisant la base de données *OncoKB* (v3.4 ; June 17, 2021) (34) (**voir ci-contre**).



Niveaux de preuve thérapeutiques OncoKB (adapté selon 34)

Tous les niveaux de preuve de 1 à 4 étaient considérés (*niveau 1*: biomarqueur reconnu par la FDA prédictif de réponse à une molécule approuvée par la FDA dans un type de cancer spécifique ; *niveau 2A*: biomarqueur de routine prédictif de réponse à une molécule approuvée par la FDA dans un type de cancer spécifique ; *niveau 2B*: biomarqueur de routine prédictif de réponse à une molécule approuvée par la FDA dans un autre type de cancer ; *niveau 3A*: preuve clinique convaincante dans un type de cancer spécifique soutenant le biomarqueur comme étant prédictif de réponse à une molécule non encore approuvée en routine ; *niveau 3B*: preuve clinique convaincante dans un autre type de cancer soutenant le biomarqueur comme étant prédictif de réponse à une molécule non encore approuvée en routine ; *niveau 4*: preuve biologique convaincante soutenant un biomarqueur non approuvé par la FDA comme étant prédictif de réponse à une molécule). Les biomarqueurs prédictifs de réponse dans le cadre de pathologies hématologiques ou prédictifs de résistance à un traitement n'étaient pas retenus. La charge mutationnelle a été considérée comme "CM-élevée" lorsque le score était  $\geq 10$  mutations/Mb.

### Analyses statistiques

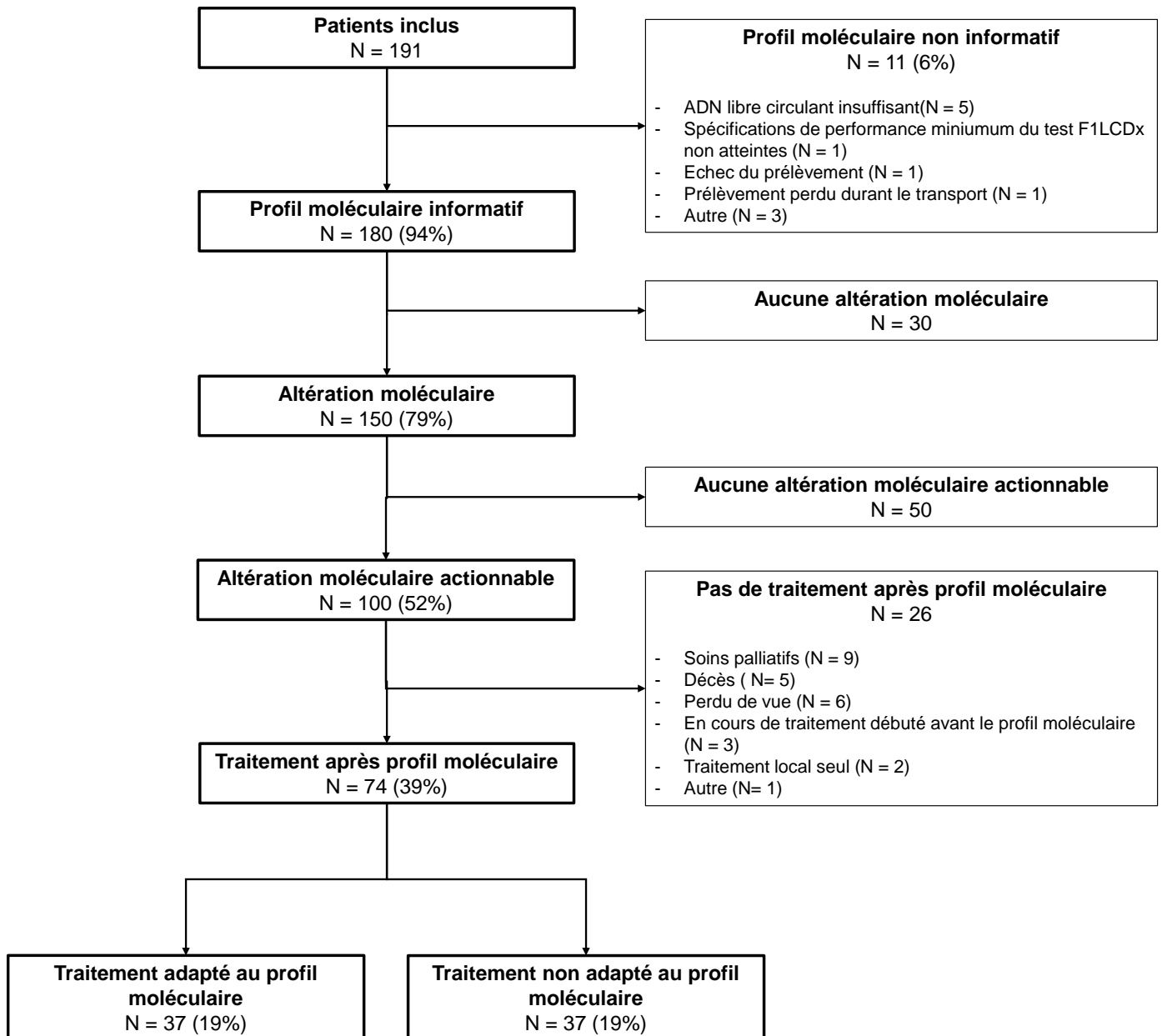
Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques des patients et du séquençage moléculaire. Les réponses aux traitements ont été évaluées selon les critères RECIST 1.1 (35). Le taux de réponse objective (TRO) a été défini comme le pourcentage de réponses complètes (RC) et de réponses partielles (RP). Le taux de contrôle de la maladie (TCM) a été défini comme le pourcentage de réponses complètes, de réponses partielles et de maladies stables (MS). La SG a été définie comme le temps écoulé entre le début du traitement 2 et le décès, toutes causes confondues, censuré à la date du dernier suivi. Les patients qui n'ont pas reçu de traitement 2 ont été exclus des analyses de SG. La SSP2 a été définie comme le temps écoulé entre le début du traitement 2 et la progression (selon RECIST 1.1) ou le décès, toutes causes confondues, censuré à la date du dernier suivi. La SSP1 a été définie comme le temps écoulé entre le début du traitement 1 et la progression (selon RECIST 1.1) ou le décès, toutes causes confondues, censuré à la date du dernier suivi.

La comparaison des variables continues a été effectuée à l'aide du test U non paramétrique de Mann-Whitney, tandis que le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables catégorielles. Les analyses de survie ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et les survies des groupes ont été comparées à l'aide du Log-rank. Un modèle de régression de Cox univarié a été appliqué pour déterminer le hazard ratio (HR). Concernant les taux de réponse, une régression logistique binaire a été utilisée pour calculer les odds ratios (OR). Tous les tests statistiques ont été réalisés de manière bilatérale avec un intervalle de confiance de 95 %. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme significative. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel IBM SPSS Statistics, version 28.0.0.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, États-Unis d'Amérique).

# RESULTATS

## Patients

Le flow-chart de l'étude est rapporté dans la **Figure 1**.



**Figure 1** : Flow chart de l'étude

*F1LCDx: FoundationOne Liquid CDx*

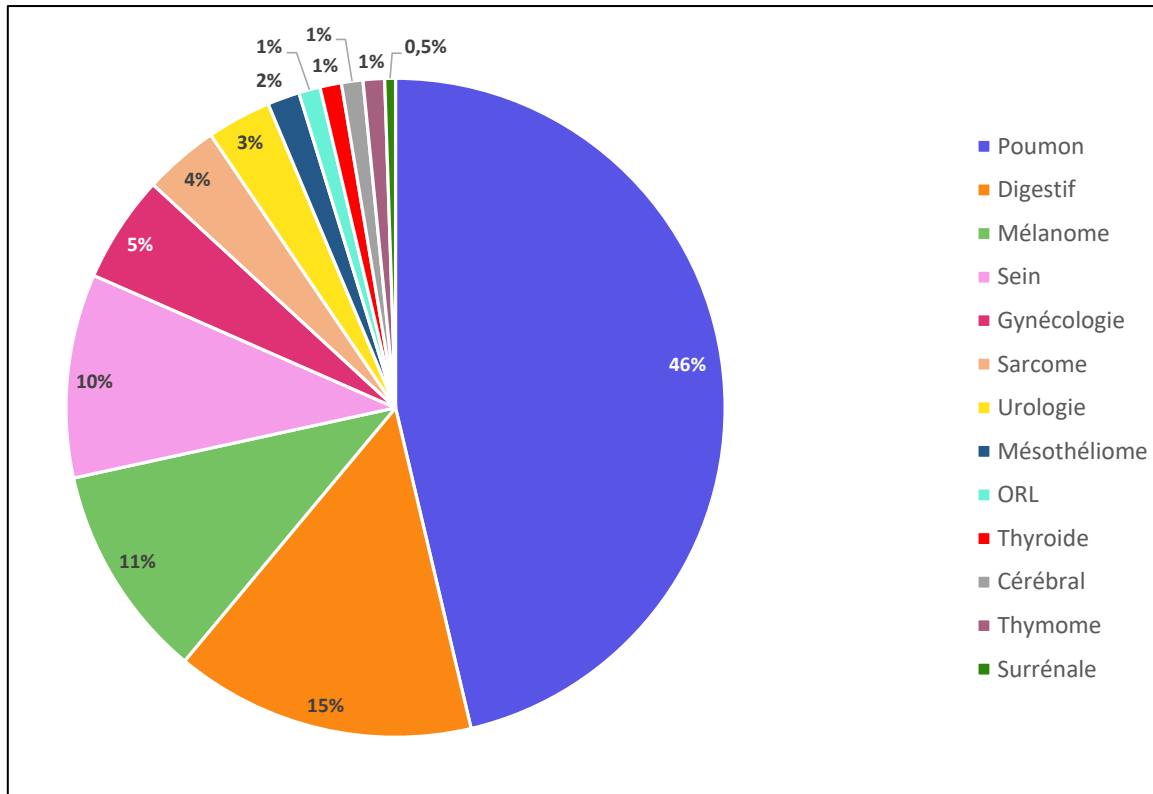
Entre Février 2019 et Mars 2021, 191 patients ont réalisé un test F1LCDx, parmi lesquels 11 patients (6%) ont eu un test non informatif, principalement en raison d'une quantité insuffisante d'ADNc (45% d'entre eux), laissant ainsi 180 patients (94%) avec un profil moléculaire exploitable. Une AMA a été retrouvée chez 100 patients (52%), mais seuls 74 patients (39%) ont reçu un traitement ultérieur après le séquençage moléculaire (traitement 2). Parmi eux, 37 patients (19%) ont été traités dans chaque groupe, soit par un TAPM, soit par un traitement non-adapté au profil moléculaire (TNAPM).

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau 1**. Les patients avaient un bon état général, avec un *Performans Status* ECOG de 0 ou 1 (84%). Les types tumoraux les plus fréquents étaient les cancers du poumon (46%), les mélanomes (11%), les cancers du sein (10%) et du pancréas (6%) (**Figure 2**). Les types anatomopathologiques étaient principalement des adénocarcinomes (64%), des mélanomes (11%), des carcinomes épidermoïdes (7%) ou d'autres carcinomes (8%). Le statut PD-L1 n'était disponible que pour 76 patients (40%), principalement des cancers du poumon, avec 21%, 10% et 8% des patients ayant une expression de PD-L1 de 0%, de 1 à 49%, et de 50 à 100%, respectivement. Ils étaient lourdement prétraités : 26% des patients ont reçu au moins 4 lignes de traitements antérieurs, avec une médiane de 3 lignes antérieures de traitement systémique (intervalle : 0 – 10). Les traitements antérieurs consistaient en une chimiothérapie cytotoxique (81%), des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (50%), une thérapie ciblée (37%), un traitement anti-angiogénique (21%) et une hormonothérapie (10%). Les patients avaient reçu une médiane de 1 traitement ultérieur (intervalle : 0 - 4), qui consistait en une chimiothérapie (49%), une thérapie ciblée (35%), des ICI (14%), un traitement anti-angiogénique (8%) ou une hormonothérapie (6%). Quatre patients (3 %) ont eu une radiothérapie et un patient (1 %) a été opéré.

Caractéristiques des patients	Population générale	AMA + TAPM	AMA + TNAPM	P-value
	N = 191	N = 37 (19%)	N = 37 (19%)	
<b>Age</b>				0.10
Médiane, années (intervalle)	61 (15 – 88)	57 (24–88)	61 (45 – 78)	
<b>Sexe</b>				0.35
Femme	107 (56%)	19 (51%)	13 (35%)	
Homme	84 (44%)	18 (49%)	24 (65%)	
<b>ECOG PS</b>				0.63
0	67 (35%)	10 (27%)	11 (30%)	
1	93 (49%)	21 (57%)	23 (62%)	
≥ 2	31 (16%)	6 (16%)	3 (8%)	
<b>Statut tabagique</b>				0.81
Tabagique (actif or sevré)	94 (49%)	18 (49%)	19 (51%)	
Manquant	17 (9%)	2 (5%)	3 (8%)	
<b>Type tumoral</b>				0.84
Poumon	88 (46%)	18 (49%)	17 (46%)	
Mélanome	21 (11%)	6 (16%)	5 (14%)	
Sein	19 (10%)	7 (19%)	4 (10%)	
Pancréas	12 (6%)	1 (3%)	3 (8%)	
Sarcome	7 (4%)	0	1 (3%)	
Colorectal	7 (4%)	1 (3%)	2 (5%)	
Autre	37 (19%)	4 (10%)	5 (14%)	
<b>Stade tumoral</b>				1.00
Métastatique	180 (94%)	36 (97%)	35 (94%)	
Autre	11 (6%)	1 (3%)	2 (5%)	
<b>Lignes de traitement systémique antérieures</b>				0.15
Médiane (intervalle)	3 (0 – 10)	3 (0 – 9)	3 (0 – 7)	
Manquant	1	0	0	
<b>Lignes de traitement systémique ultérieures</b>				0.73
Médiane (intervalle)	1 (0 – 4)	1 (1 – 3)	1 (1 – 3)	
Manquant	32	0	0	
<b>Voies de signalisation moléculaire altérées</b>				
Système de réparation ADN	-	15 (41%)	18 (49%)	0.64
RAS / RAF / MEK	-	14 (38%)	10 (27%)	0.46
PIK3CA / mTOR / AKT	-	13 (35%)	5 (14%)	0.06
ERBB / EGFR	-	10 (27%)	5 (14%)	0.25
Cycle cellulaire	-	3 (8%)	5 (14%)	0.71
Autre	-	11 (30%)	5 (14%)	0.16

AMA: Altération moléculaire actionnable ; TAPM: Traitement adapté au profil moléculaire ; TNAPM: Traitement non-adapté au profil moléculaire

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients



**Figure 2 :** Proportions des types tumoraux

*Les tumeurs digestives incluent : tumeurs pancréatiques (6%), tumeurs colorectales (4%), tumeurs gastriques (3%), tumeurs de l'oesophage (1%), et cholangiocarcinome (1%).*

*Les tumeurs gynécologiques incluent : tumeurs endométriales (3%), tumeurs ovariennes (2%), et tumeurs du col utérin (0.5%).*

*Les tumeurs urologiques incluent : tumeur de prostate (2%), tumeurs rénales (1%), et tumeurs du tractus urinaire (0.5%).*



### Profils moléculaires et traitements

Les caractéristiques du séquençage moléculaire avec le test F1LCDx sont rapportées dans le **Tableau 2**. Parmi les 180 patients chez lesquels un profil moléculaire exploitable a été obtenu, les résultats du test F1LCDx ont été reçus dans un délai médian de 13 jours (intervalle : 5 - 38). La plupart des analyses génomiques ont été réalisées après progression sous traitement non ciblé (61%), en cours de traitement (24%), après progression sous thérapie ciblée (6%), ou lors du diagnostic (4%). Les patients présentaient une médiane de 2 AM (intervalle : 0 - 18). Le nombre médian d'AMA par patient était de 1 (intervalle : 0 - 5). Le pourcentage médian de fraction tumorale était de 21 % (intervalle : 10 - 72), et le statut MSI était " MSI-élevé " chez un seul patient présentant un adénocarcinome pulmonaire métastatique. En comparant les patients avec ou sans AMA, il y avait significativement plus de patients "CM-élevée" dans le groupe AMA (11% vs 1% ; p=0.01). 82% des patients avaient déjà effectué un NGS avant notre test F1LCDx, mais, fait remarquable, 54% des patients du groupe AMA n'avaient pas d'AMA connu auparavant. Les NGS antérieurs avaient été réalisés sur biopsie tumorale chez 142 patients (97%) (tumeur primaire chez 86 patients (59%) et métastase chez 56 patients (38%)), et sur biopsie liquide chez 4 patients (3%).

Les 50 altérations moléculaires les plus fréquentes chez les patients ayant un test F1LCDx informatif (n=180) sont présentées dans la **Figure 3A**. Les altérations de *TP53* (52%), *KRAS* (14%) et *DNMT3* (11%) étaient les plus fréquentes. Les AMA les plus fréquentes étaient (**Figure 3B**) : *CHEK2* (10%), *PIK3CA* (9%), *ATM* (7%), *NF1* (6%), *CDKN2A* (6%), *BRCA1/2* (5%) et *ARID1A* (5%). La **Figure 4** montre la proportion d'AM en fonction des 4 types tumoraux les plus fréquents (cancers du poumon, du sein, mélanome et cancers du pancréas).

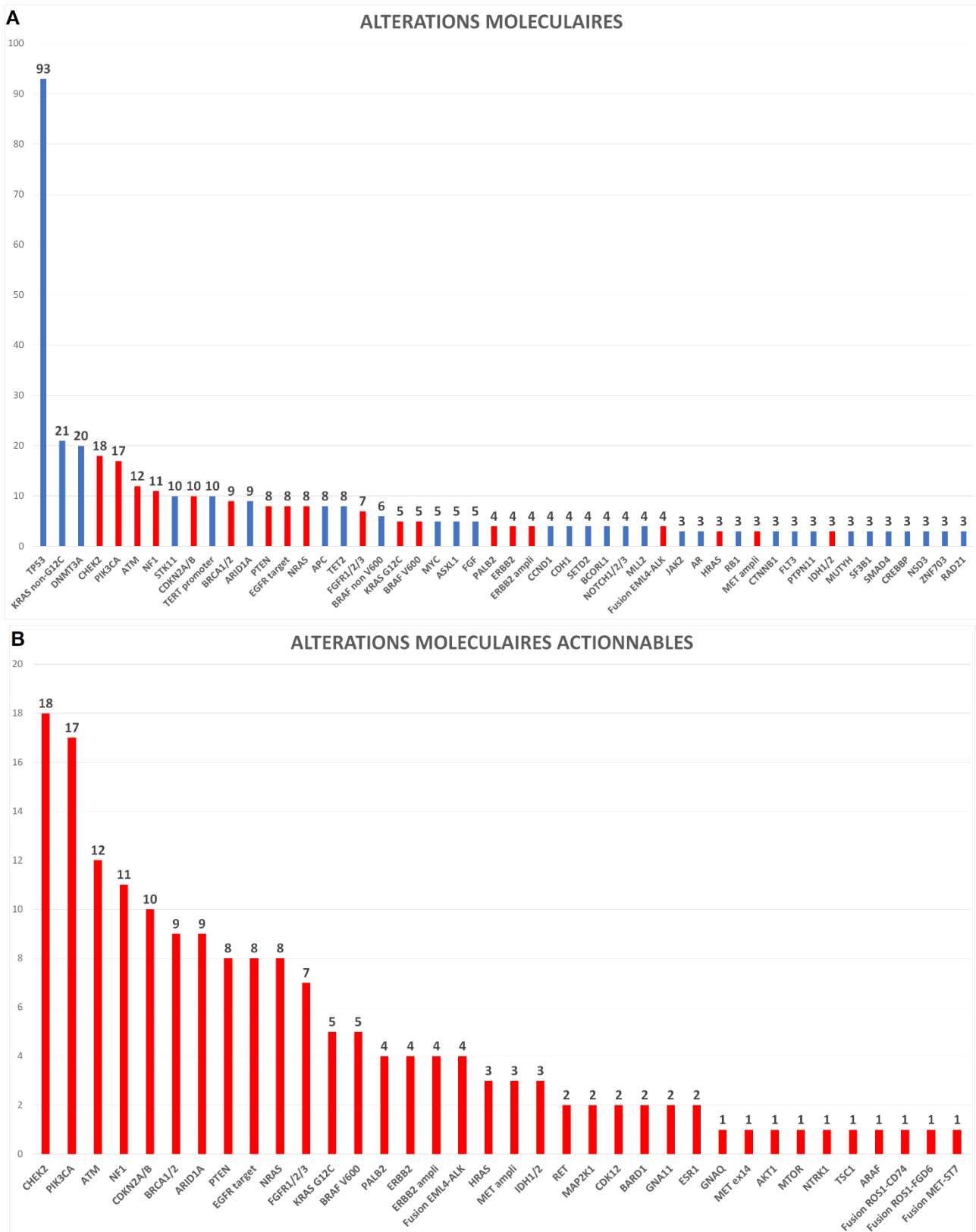
Parmi les 37 patients présentant une AMA et traités par un TAPM, 33 patients (89%) ont reçu une thérapie ciblée (TC), 3 patients (8%) ont reçu un ICI (dont 2 patients avec une "CM-élevée" et 1 patient traité par une combinaison de TC et ICI dans un essai clinique pour une altération de *CHEK2*), 3 patients (8 %) ont reçu une hormonothérapie et 1 patient (2 %) a été traité avec un anticorps conjugué (trastuzumab-emtansine pour une *amplification de ERBB2*). Ces patients ont été traités selon la décision de notre réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de biologie moléculaire pour 16 patients (43%), selon l'autorisation de mise sur le marché

(AMM) ou l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour 10 patients (27%), dans le cadre d'un essai clinique pour 5 patients (14%), et selon le choix du médecin pour 2 patients (5%). Les AMA les plus fréquemment ciblées étaient les suivantes : mutation de l'EGFR (14%), mutation de ATM (8%), mutation de BRAF (8%), altération de MET (8% ; deux amplifications et une mutation de l'exon 14), mutation de PTEN (8%) et mutation de PIK3CA (8%) (**Tableau 3**).

<b>Caractéristiques du test F1LCDx's</b>	<b>Population générale</b>	<b>AMA</b>	<b>Non-AMA</b>	<b>P-value</b>
	<b>N = 180</b>	<b>N = 100 (52%)</b>	<b>N = 80 (42%)</b>	
<b>Délai d'obtention des résultats</b>				0.56
Médiane, jours (intervalle)	13 (5 – 38)	13 (5-28)	13 (7-27)	
<b>Moment de réalisation du test F1LCDx</b>				<b>0.0004</b>
Progression sous TNC	109 (61%)	74 (74%)	35 (44%)	
En cours de traitement	44 (24%)	16 (16%)	28 (35%)	
Progression sous TC	11 (6%)	6 (6%)	5 (6%)	
Diagnostic	7 (4%)	1 (1%)	6 (7%)	
Rechute métastatique	6 (3%)	2 (2%)	4 (5%)	
Autre	3 (2%)	1 (1%)	2 (3%)	
<b>Profils moléculaires antérieurs</b>				
PM antérieurs	147 (82%)	83 (83%)	64 (80%)	
avec AM antérieure	99/147 (67%)	60/83 (72%)	39/64 (61%)	0.70
avec AMA antérieure	53/147 (36%)	38/83 (46%)	15/64 (53%)	0.16
<b>Fraction tumorale (%)</b>				0.91
Médiane (intervalle)	21 (10 - 72)	21 (10-72)	19 (11-71)	
<b>Charge mutationnelle</b>				<b>0.01</b>
< 10 mut/Mb	84 (47%)	43 (43%)	41 (51%)	
≥ 10 mut/Mb	12 (6%)	11 (11%)	1 (1%)	
Manquant	84 (47%)	46 (46%)	38 (48%)	
<b>Statut MSI</b>				0.35
MSI élevé	1 (1%)	1 (1%)	0	
MSI élevé non détecté	28 (15%)	13 (13%)	15 (19%)	
Indéterminé	151 (84%)	86 (86%)	65 (81%)	

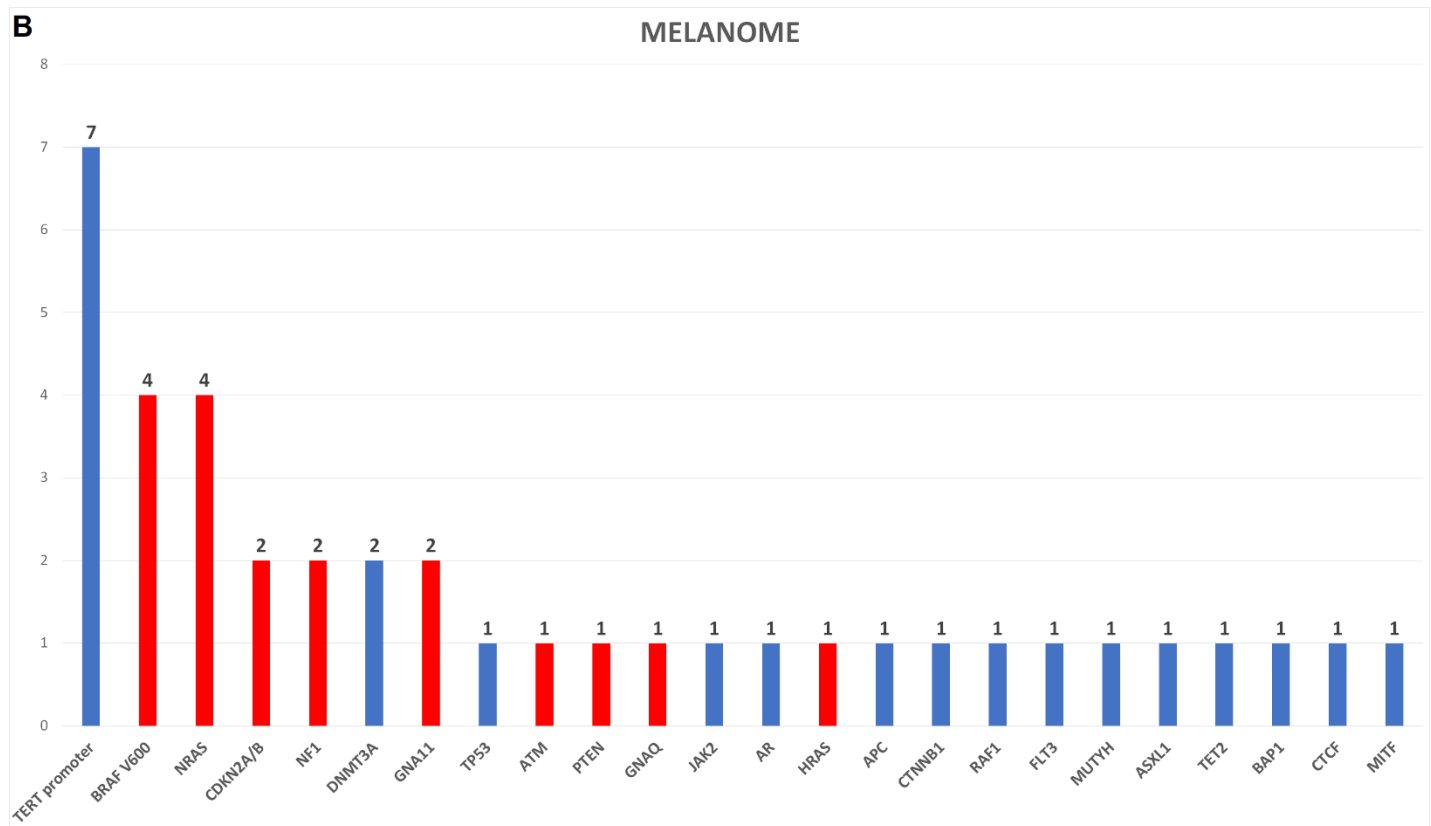
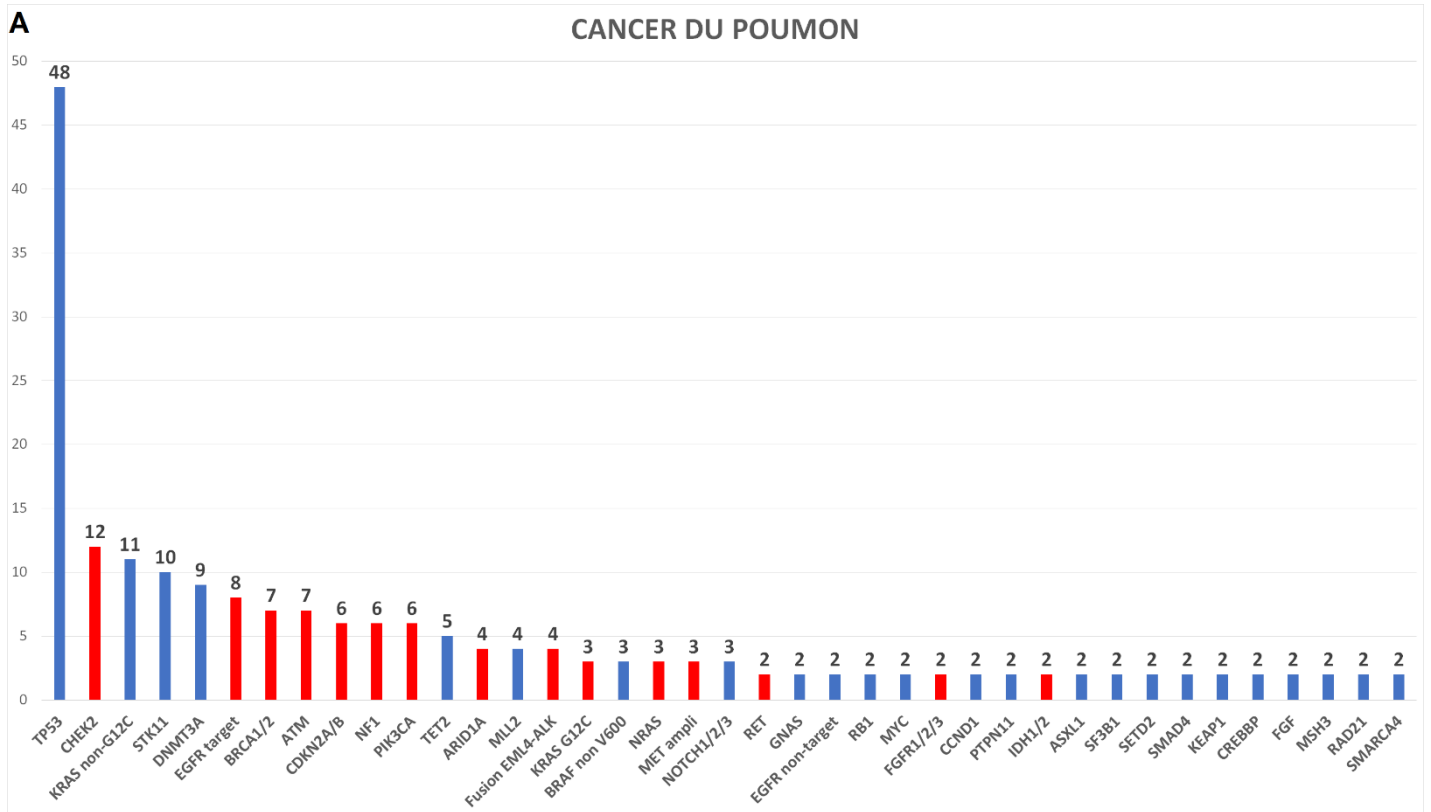
AM: Altération moléculaire ; AMA: Altération moléculaire actionnable ; F1LCDx: FoundationOne Liquid CDx ; MSI : Instabilité microsatellitaire ; PM : Profil moléculaire ; TAPM: Traitement adapté au profil moléculaire ; TC: Thérapie ciblée ; TNC : Traitement non ciblé

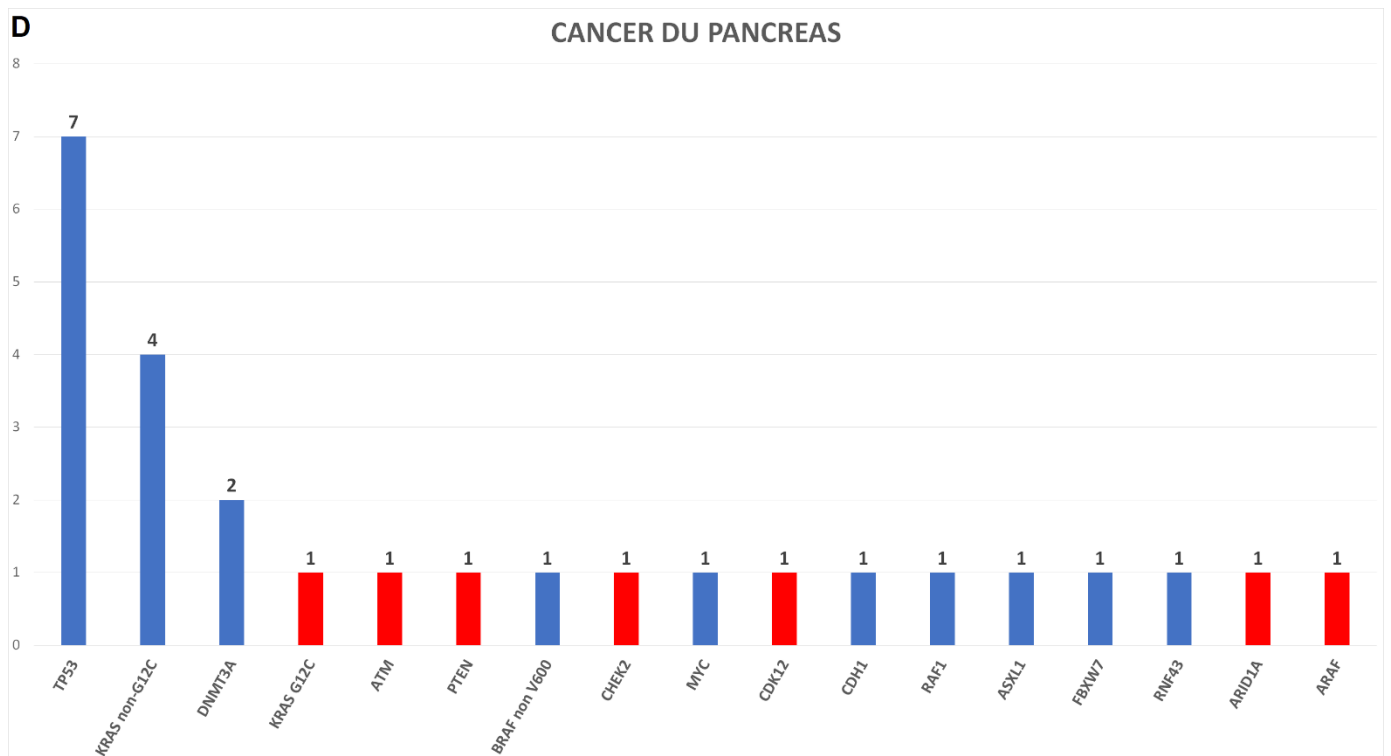
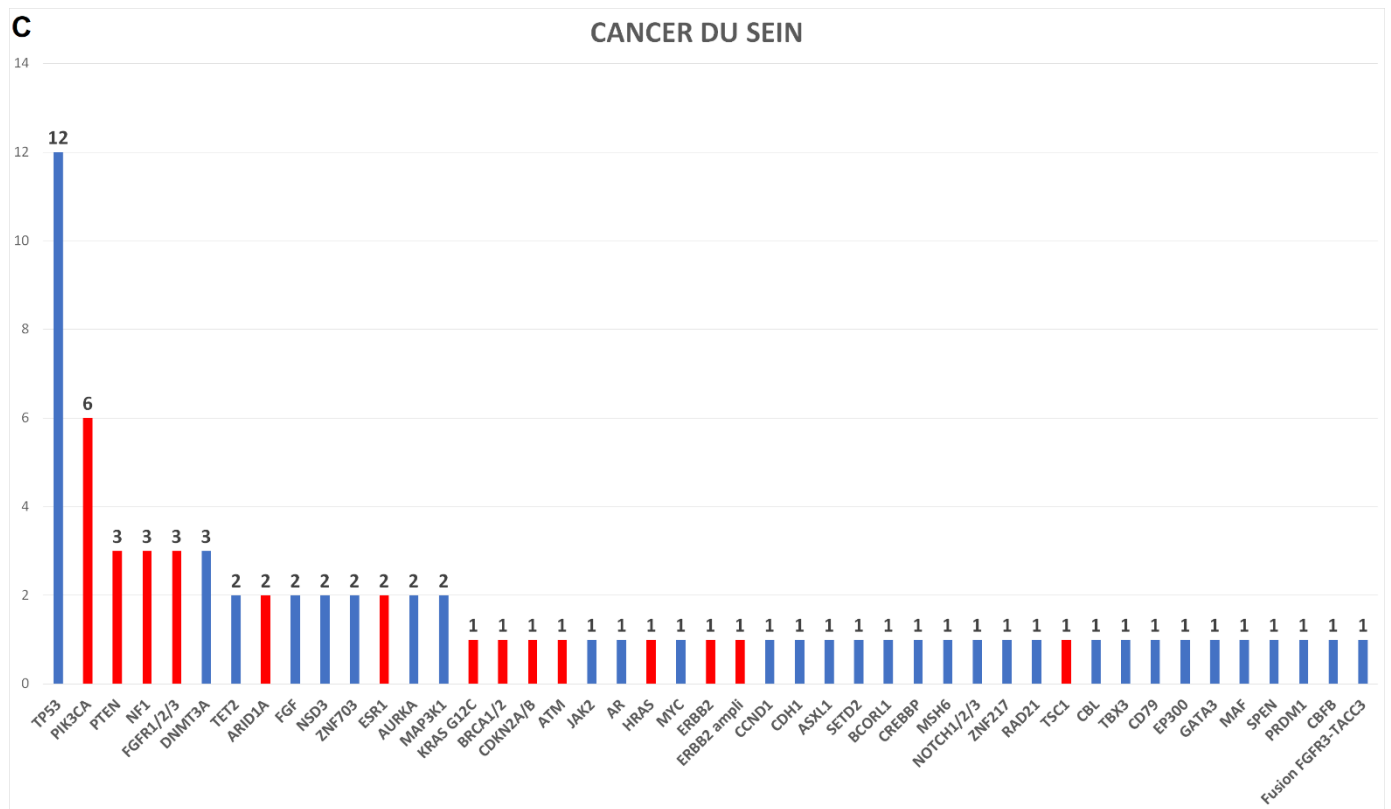
**Tableau 2** : Caractéristiques des profils moléculaires



**Figure 3 :** (A) Les 50 altérations moléculaires les plus fréquentes dans la population générale et (B) les altérations moléculaires actionnables dans la population générale.

Les altérations moléculaires actionnables sont colorées en rouge. Les altérations moléculaires non actionnables sont colorées en bleu.





**Figure 4** : Altérations moléculaires selon les 4 types tumoraux les plus fréquents : (A) Cancer du poumon (les 39 altérations les plus fréquentes), (B) Mélanome, (C) Cancer du sein, et (D) Cancer pancréatique

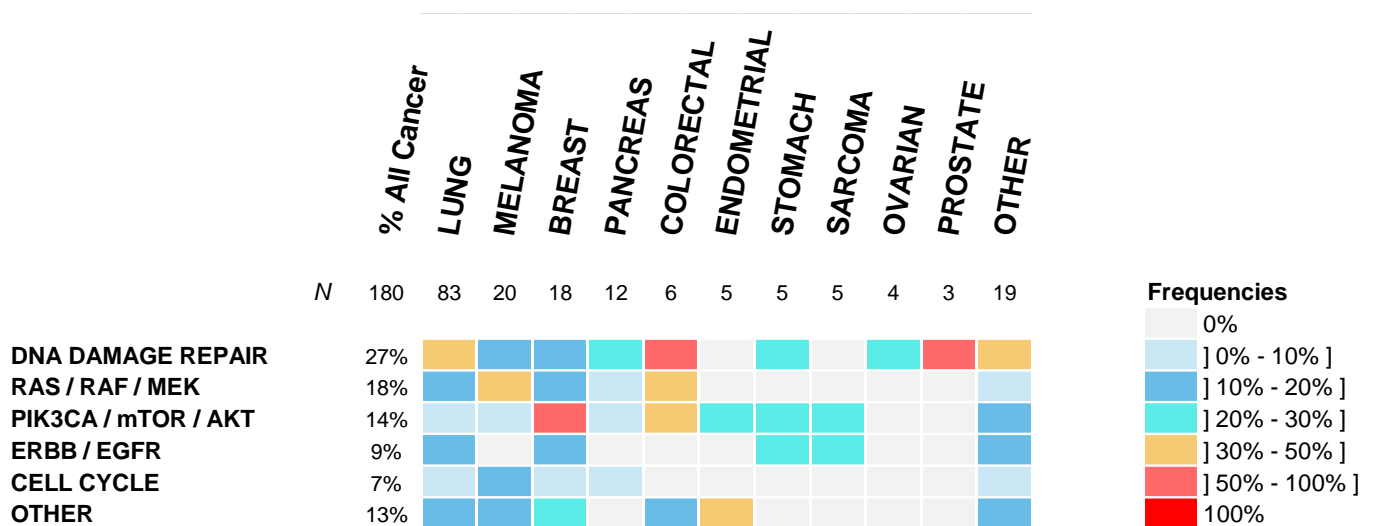
Les altérations moléculaires actionnables sont colorées en rouge. Les altérations moléculaires non actionnables sont colorées en bleu.

<b>Altérations moléculaires</b>	<b>N (%) (n = 37)</b>	<b>Thérapies ciblées utilisées</b>
EGFR	5 (14%)	osimertinib, afatinib
ATM	3 (8%)	olaparib, olaparib/ceralasertib, olaparib/dabrafenib/trametinib
BRAF	3 (8%)	dabrafenib/trametinib
MET	3 (8%)	crizotinib, capmatinib
PTEN	3 (8%)	everolimus, everolimus/exemestane
PIK3CA	3 (8%)	everolimus, everolimus/exemestane, olaparib/gosireline/fulvestrant
CHEK2	2 (5%)	olaparib/ceralasertib, rucaparib/atezolizumab
CM	2 (5%)	pembrolizumab, nivolumab
PALB2	1 (2%)	olaparib
BRCA2	1 (2%)	olaparib
GNAQ	1 (2%)	trametinib
GNA11	1 (2%)	trametinib
HRAS	1 (2%)	tipifarnib
CDK2NA	1 (2%)	abemaciclib
MTOR	1 (2%)	everolimus
RET	1 (2%)	selpercatinib
ERBB2 ampli	1 (2%)	trastuzumab-emtansine
ESR1	1 (2%)	fulvestrant
TSC1	1 (2%)	everolimus/exemestane
ROS1-FGD fusion	1 (2%)	lorlatinib
EML4-ALK fusion	1 (2%)	alectinib

CM: charge mutationnelle

**Tableau 3** : Altérations moléculaires ciblées et thérapies ciblées utilisées

En regardant les voies de signalisation moléculaire, la voie des systèmes de réparation de l'ADN était la plus fréquemment altérée chez 27 % des patients, suivie par les altérations des voies RAS/RAF/MEK et PIK3CA/mTOR/AKT, chez 18 % et 14 % des patients, respectivement (**Figure 5**). Les patients présentant des altérations de la voie PIK3CA/mTOR/AKT étaient plus fréquemment traités par un TAPM que par un TNAPM (35 % contre 14 %, respectivement), mais cette différence n'était pas significative ( $p=0,06$ ) (**tableau 1**).



**Figure 5** : Incidence des altérations moléculaires selon la voie de signalisation atteinte et le type tumoral.

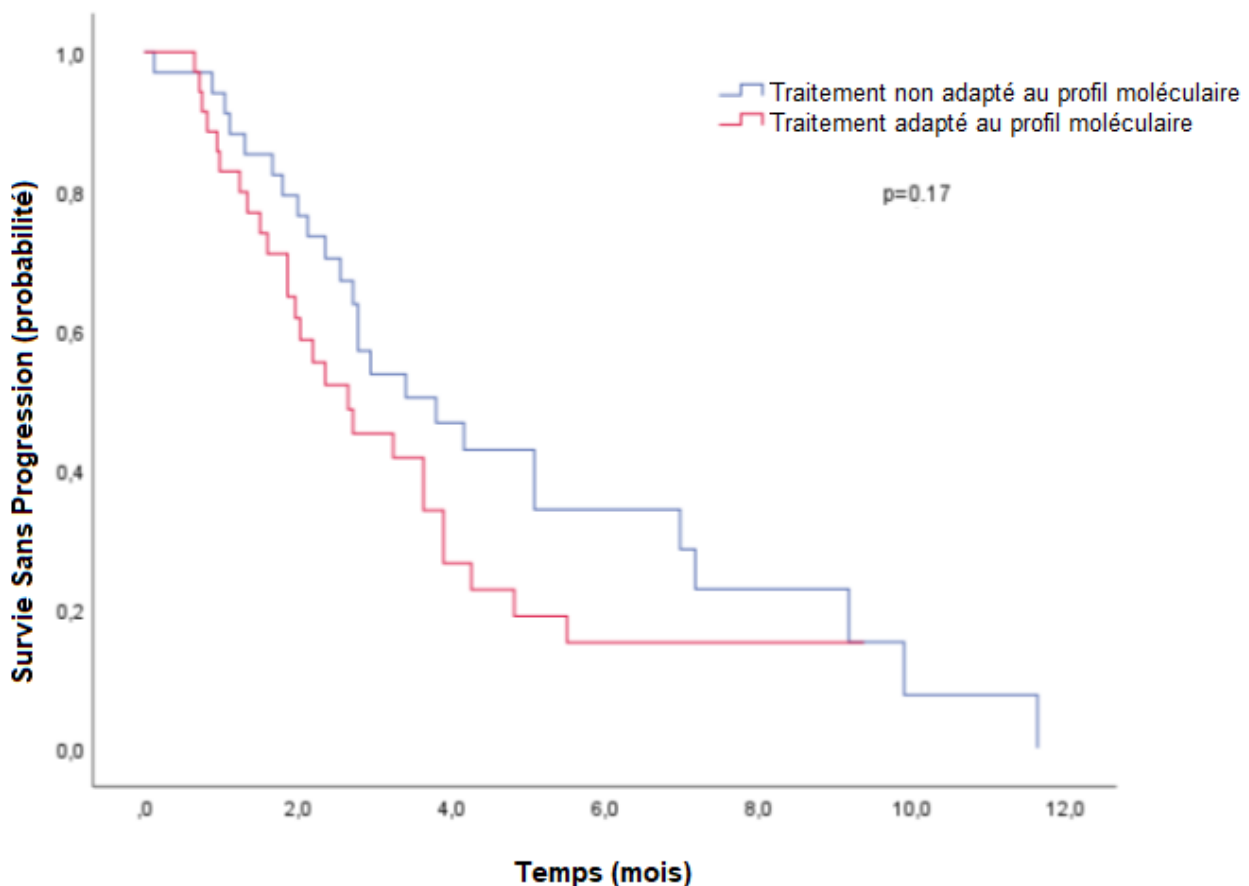
*Le pourcentage de patients avec une altération d'une voie de signalisation moléculaire par type de cancer est codé par un code couleur dont la légende est indiquée à droite du graphique.*



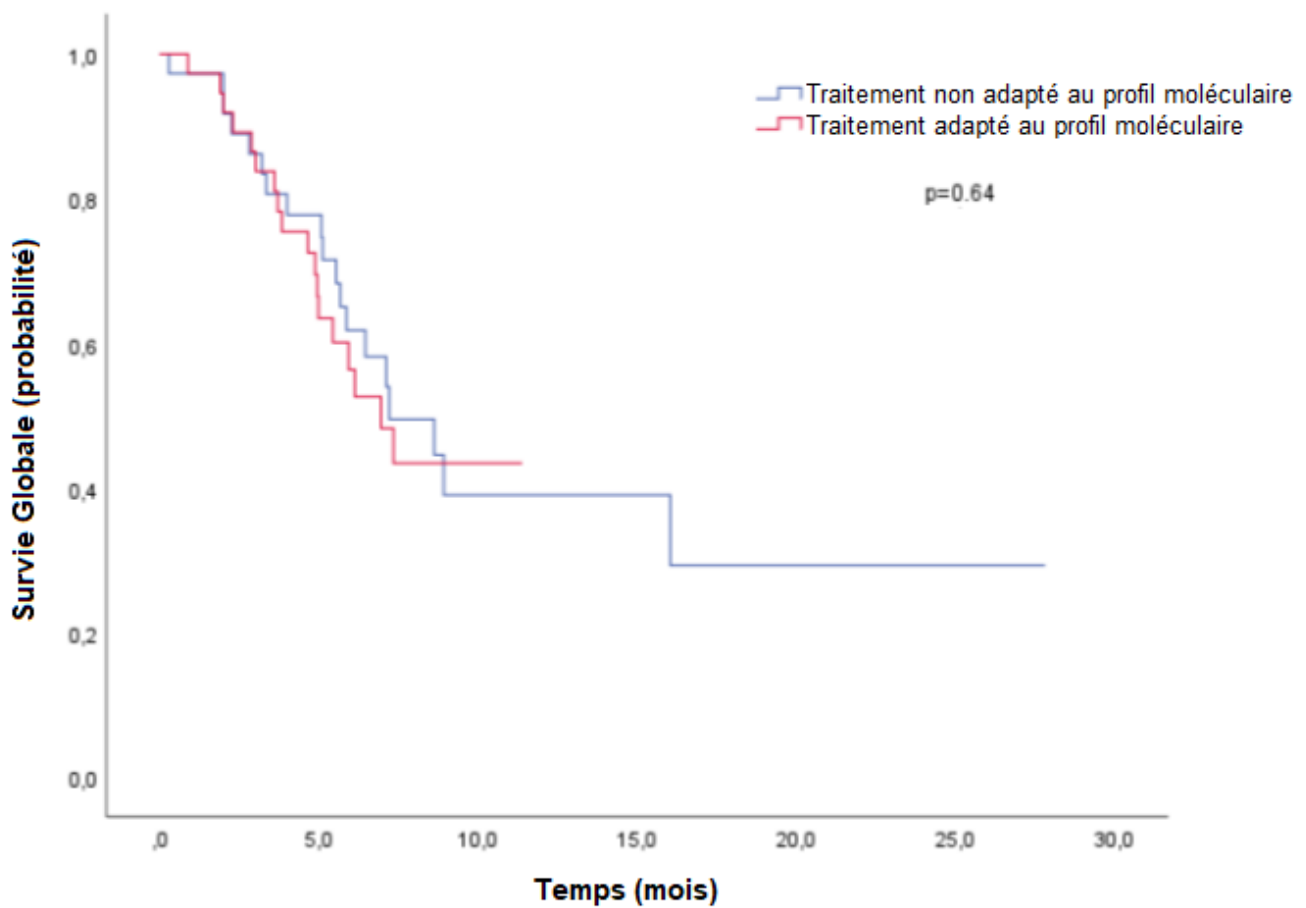
## Efficacité

Parmi les patients dont le test F1LCDx était exploitable et qui avaient reçu un traitement 2, la SG médiane était de 9,12 mois (IC95% : 8,02 - 10,21). 127 patients étaient évaluables pour la SSP2, avec une médiane de 2,95 mois (95%CI : 2,23 - 3,67).

Parmi les 74 patients avec une AMA qui ont reçu un traitement 2 (**Tableau 4**), il n'y avait pas de différence statistique de SSP2 médiane entre les groupes "TAPM" et "TNAPM" (2,66 mois [95%CI : 1,35 - 3,97] vs 3,81 mois [95%CI : 2,10 - 5,52],  $p=0,17$ ) (**Figure 6A**). La SG n'était pas non plus différente, avec une SG médiane de 5,3 mois (IC95% : 2,8 - 7,8) dans le groupe "TAPM", et de 7,1 mois (IC95% : 2,2 - 11,9) dans le groupe "TNAPM" ( $p=0,64$ ) (**Figure 6B**).



**Figure 6A:** Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP2) chez les patients avec une anomalie moléculaire actionnable et traités par un traitement adapté ou non au profil moléculaire



**Figure 6B** : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) chez les patients avec une anomalie moléculaire actionnable et traités par un traitement adapté ou non au profil moléculaire

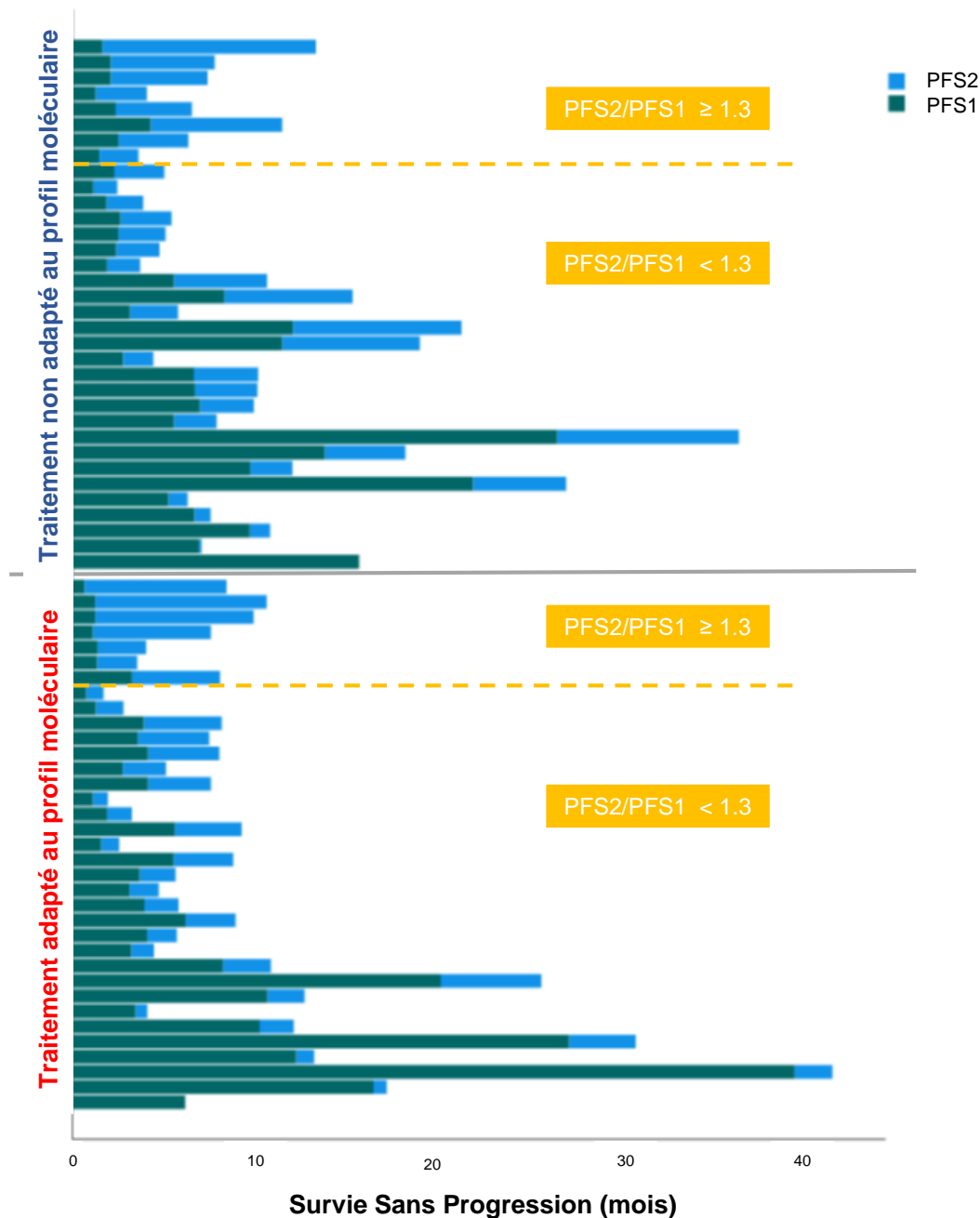
La réponse au traitement 2 était évaluable chez 54 patients (29 patients dans le groupe "TAPM", et 26 patients dans le groupe "TNAPM") (**Tableau 4**). Un patient atteint d'un cancer du poumon avec une fusion *EML4-ALK* et traité par alectinib a notamment atteint une réponse complète sous traitement. Le TRO était de 16%, et le TCM était de 41%. En comparant les deux sous-groupes, aucune différence statistique n'a été observée concernant le TRO (19 % vs 16 % ; OR = 1,11 [IC95 % : 0,32 - 3,88], p=0,87) et le TCM (32 % vs 49 % ; OR = 0,33 [IC95 % : 0,11 - 1,02], p=0,05) entre les patients traités par un "TAPM " ou un "TNAPM", respectivement.

<b>Efficacité</b>	<b>AMA + TAPM</b>	<b>AMA + TNAPM</b>	<b>P-value</b>
	<b>N = 37</b>	<b>N = 37</b>	
<b>SSP2/SSP1</b>			
Médiane (intervalle)	0.63 (0 – 11.9)	0.84 (0 – 7.2)	
Ratio ≥ 1.3	7/35 (20%)	8/34 (24%)	0.72
Manquant	2	3	
<b>SSP2</b>			0.17
Médiane, mois (IC95%)	2.7 (1.3 – 3.9)	3.8 (2.1 – 5.5)	
<b>SG</b>			0.64
Médiane, mois (IC95%)	6.9 (5.0 – 8.9)	7.2 (4.3 – 10.1)	
<b>Réponse tumorale</b>			
Réponse complète	1 (3%)	0	
Réponse partielle	6 (16%)	6 (16%)	
Maladie stable	5 (14%)	12 (32%)	
Maladie progressive	17 (46%)	8 (22%)	
TRO	7 (19%)	6 (16%)	0.87
TCM	12 (32%)	18 (49%)	0.05
Non disponible	8 (22%)	11 (30%)	

AMA: Altération moléculaire actionnable ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TAPM : Traitement adapté au profil moléculaire ; TNAPM : Traitement non-adapté au profil moléculaire ; TRO : Taux de réponse objective ; TCM : Taux de contrôle de la maladie

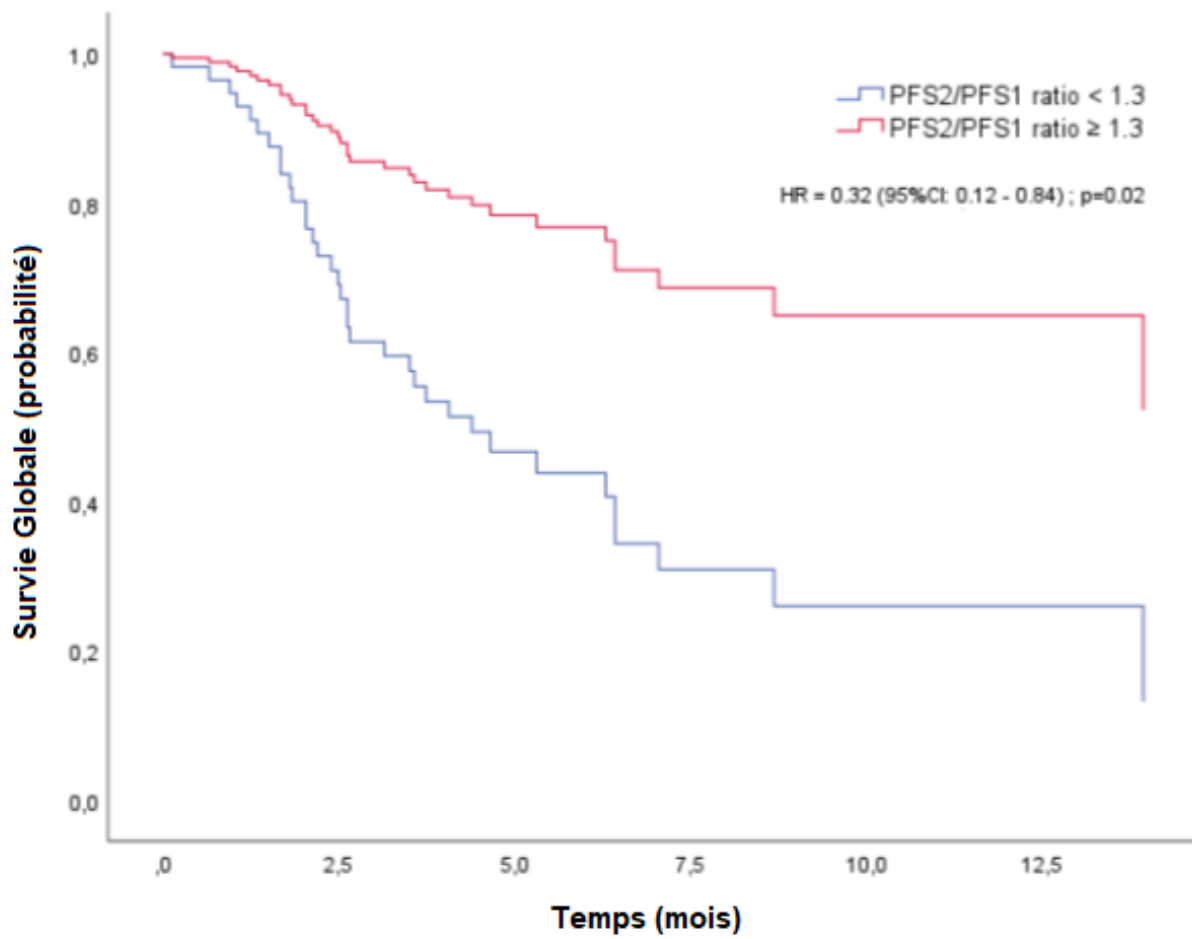
**Tableau 4:** Paramètres d'efficacité

Le ratio SSP2/SSP1 médian était de 0,63 (intervalle : 0 - 11,9) dans le groupe "TAPM" contre 0,84 (intervalle : 0 - 7,2) dans le groupe "TNAPM", avec un ratio  $\geq 1,3$  chez 7/35 patients (20 %) et 8/34 patients (24 %), respectivement (OR = 0,81 [IC95 % : 0,26 - 2,56],  $p=0,72$ ) (**Tableau 4, Figure 7A**). Le ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  était significativement associé à une meilleure SG, avec un hazard ratio (HR) pour le décès de 0,32 (IC95% : 0,12 - 0,84 ;  $p=0,02$ ) (**Tableau 5, Figure 7B**).



**Figure 7A:** Durées de SSP1 et SSP2 selon le type de traitement.

*Les patients sont rangés selon leur ratio SSP2/SSP1 de manière décroissante.  
Les patients au-dessus de la ligne jaune ont un ratio SSP2/SSP1  $\geq 1.3$ .*



**Figure 7B:** Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) en fonction du ratio SSP2/SSP1

<b>Caractéristiques</b>	<b>AMA + SSP2/SSP1 ≥ 1.3 N = 15</b>	<b>AMA + SSP2/SSP1 &lt; 1.3 N = 54</b>	<b>P-value</b>
<b>Age</b>			0.23
Médiane, années (intervalle)	55 (39 – 71)	62 (24 – 82)	
<b>Sexe</b>			0.57
Femme	10 (67%)	31 (57%)	
Homme	5 (33%)	23 (43%)	
<b>ECOG</b>			0.77
0	4 (26%)	16 (30%)	
1	10 (67%)	30 (55%)	
≥ 2	1 (7%)	8 (15%)	
<b>Type tumoral</b>			0.46
Poumon	11 (73%)	23 (43%)	
Mélanome	1 (7%)	8 (15%)	
Sein	1 (7%)	10 (18%)	
Pancréas	0	3 (5%)	
Sarcome	0	1 (2%)	
Colorectal	0	2 (4%)	
Autre	2 (13%)	7 (13%)	
<b>Stade tumoral</b>			0.53
Métastatique	14 (93%)	52 (96%)	
Autre	1 (7%)	2 (4%)	
<b>Lignes de traitement systémique antérieures</b>			0.21
Médiane (intervalle)	3 (1 – 7)	3 (1 – 9)	
<b>Lignes de traitement systémique ultérieures</b>			0.88
Médiane (intervalle)	1 (1 – 3)	1 (1 – 3)	
<b>Type de traitement</b>			0.78
TAPM	7 (47%)	28 (52%)	
TNAPM	8 (53)	26 (48%)	
<b>SG</b>			<b>0.02</b>
Médiane, mois (IC%95)	13.93 (4.07 – 23.80)	4.39 (2.53 – 6.25)	

AMA: Altération moléculaire actionnable ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TAPM : Traitement adapté au profil moléculaire ; TNAPM : Traitement non adapté au profil moléculaire

**Tableau 5:** Analyse univariée selon le ratio SSP2/SSP1 ≥ 1.3 chez les patients traités avec une altération moléculaire actionnable

## **DISCUSSION**

Cette étude est une analyse en condition de vie réelle du séquençage moléculaire à haut débit basé sur la biopsie liquide chez des patients atteints de cancers solides. Une AMA a été trouvée chez 52 % des 191 patients qui ont eu un test FoundationOne Liquid CDx dans notre centre, quel que soit le type de tumeur. Notre étude n'a révélé aucune différence en termes de résultats cliniques chez les patients traités avec un traitement adapté sur le plan moléculaire selon les résultats du test F1LCDx, par rapport aux traitements non adaptés.

Ces dernières années, de nombreuses études rétrospectives et prospectives ont montré des résultats contradictoires avec ces traitements adaptés aux résultats du séquençage moléculaire (16).

Dans l'étude prospective MOSCATO, 948 patients ont été inclus et biopsiés, et une AMA a été trouvée chez 49% d'entre eux (20). Parmi les 199 patients traités par un TAPM, le ratio SSP2/SSP1 était  $\geq 1,3$  chez 33% des patients. Un TRO de 11% et un TCM de 63% ont été retrouvés. Cette stratégie d'adaptation moléculaire du traitement a été considérée comme prometteuse chez les patients atteints de cancers réfractaires et fortement prétraités.

De même, dans une publication récente, l'étude PERMED-01 a montré un TRO et un TCM intéressants dans le groupe "adapté" de 19% et 35%, respectivement, mais il n'y avait pas de différence avec le groupe "non-adapté" (25% et 34%, respectivement) (36). Dans la population "TAPM", un ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  a été retrouvé chez 36% des patients (contre 20% dans la population "TNAPM"). Ce pourcentage était globalement similaire dans plusieurs études prospectives non randomisées : 33% dans l'étude MOSCATO (20), 25% dans l'étude EXOMA (37), 42% dans l'étude PROFILE (23), et 45,3% dans l'étude PREDICT (17).

En comparaison avec ces précédents essais, nous avons montré un TRO et un TCM comparables de 19 % et 32 %, respectivement, dans le groupe " adapté" (contre 16 % et 49 %, respectivement, dans le groupe "non-adapté"). Le ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  était plus faible dans notre cohorte, avec 20 % et 24 % des patients "adaptés" et "non-adaptés", respectivement. Cela peut s'expliquer par le fait que nos patients ont

été traités à un stade très avancé de leur maladie, avec une médiane de seulement 1 thérapie ultérieure après le test F1LCDx (en comprenant le TAPM). De plus, parmi les 74 patients avec une AMA qui ont reçu un traitement 2 après le test F1LCDx, 73% n'ont pas reçu d'autre traitement après la progression, ce qui soutient l'hypothèse que le séquençage moléculaire n'apporte pas de bénéfice à ces patients fragiles, en fin de stratégie thérapeutique. Nous avons constaté qu'un ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  était statistiquement associé à une meilleure SG (HR = 0,32 ; p=0,02), ce qui est cohérent avec les études précédentes (32,36). Dans notre étude, aucune différence n'a été retrouvée en termes de SSP2, SSP2/SSP1 ou SG entre les groupes "TAPM" et "TNAPM". Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude EXOMA (37), mais différents de ceux de l'étude PERMED-01, dans laquelle les patients "adaptés" présentaient plus fréquemment un ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  que les patients "non-adaptés" (36 % contre 20 %, p=0,013) (36). Dans l'étude PREDICT, les patients traités par TAPM présentaient également une meilleure SSP2 (4,0 mois vs 3,0 mois, p=0,039) et un meilleur ratio SSP2/SSP1  $\geq 1,3$  (45,3% vs 19,3%, p=0,004) (17).

Afin de confirmer ces résultats prometteurs dans une étude randomisée, l'essai de phase 2 SHIVA a été mené entre 2012 et 2014 (25). 195 patients avec une AMA ont été randomisés pour recevoir soit un traitement moléculairement adaptée, soit un traitement au choix du médecin. Aucune différence n'a été constatée en termes de SSP entre le groupe expérimental et le groupe témoin (2,3 mois vs 2,0 mois, respectivement), de manière similaire à notre étude. De plus, il n'y avait pas non plus de différence concernant le TRO (4,1% vs 3,4%, dans les groupes expérimental et témoin, respectivement). Les auteurs ont notamment expliqué ces résultats négatifs par le faible nombre de thérapies ciblées disponibles, qui ne couvraient pas toutes les altérations moléculaires trouvées. En effet, seuls les patients dont les AM correspondaient à l'un des 11 TAPM disponibles ont été inclus, excluant ainsi les patients présentant d'autres AMA qui auraient pu être ciblées par un autre traitement hors AMM. Cependant, malgré la sur-sélection des AMA et des thérapies ciblées qui auraient dû favoriser les patients "adaptés", ces résultats négatifs sont cohérents avec les nôtres.

Dans notre cohorte, seuls 37% des patients inclus ont été traités en fonction du résultat du séquençage moléculaire. Ce chiffre est similaire aux études précédentes,



qui rapportent une fourchette de 5% à 49%, avec une médiane de 23% (17–24,36,38). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le faible nombre de patients effectivement traités par TAPM: (i) les délais d'obtention des résultats du test F1LCDx peuvent être considérés comme trop longs par les médecins, (ii) le séquençage moléculaire peut avoir été réalisé à un stade trop avancé de la maladie, chez des patients avec un état général trop altéré, (iii) les médecins peuvent manquer d'expérience dans l'utilisation du NGS, (iv) l'accès limité à la RCP de biologie moléculaire, (v) l'accès limité aux thérapies ciblées hors-AMM, aux essais de phase précoce et aux essais cliniques.

En outre, les anomalies de recombinaison homologe (HRD) sont dûes à l'inactivation de nombreux gènes impliqués dans la réparation des lésions double brin de l'ADN, notamment *BRCA1/2*, *PALB2* ou *CHEK2*. La perte de fonction de ces protéines réparatrices peut conduire à une augmentation du nombre d'altérations moléculaires et donc au cancer. Le diagnostic d'HRD est importante en pratique clinique, car des traitements récents peuvent être proposés comme les inhibiteurs de PARP (PARPi) (39). Le score HRD est un outil efficace pour évaluer l'instabilité génomique, en utilisant trois mesures basées sur l'ADN (perte d'hétérozygotie, déséquilibre allélique télomérique, et changement d'état à grande échelle) (40). Plusieurs études similaires à la nôtre ont démontré que l'HRD est une altération de voie très courante dans le cancer. Un score HRD élevé a été retrouvé chez 41% des patients dans l'étude PERMED-01 (36) et chez 35% dans une autre analyse pan-cancer (40). Dans celles-ci, les cancers du sein et de l'ovaire étaient les types de tumeurs les plus fréquents. Dans notre étude, bien que le test F1LCDx ne nous ait pas fourni de score HRD, une altération des gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN a été observée chez 27% des patients. Même si cela reste la voie la plus fréquemment altérée, la prédominance du cancer du poumon peut expliquer ce nombre plus faible dans notre étude. En effet, le cancer du poumon présente une fréquence d'altération des gènes HRD plus faible par rapport aux tumeurs du sein ou de l'ovaire (41). Étonnement, un grand nombre d'altérations de *CHEK2* ont été retrouvées (10% des échantillons exploitables), en étant l'AMA la plus fréquemment retrouvée, principalement dans les cancers pulmonaires. Cette proportion était bien plus importante dans notre étude que celle rapportée précédemment dans la littérature, où elle est généralement retrouvée dans 0,6 % à 4,3 % des cas, selon le type de tumeur (42). Deux patients (un cancer du poumon et un cancer de l'estomac)

ont été traités avec un inhibiteur de PARP ciblant *CHEK2*, mais tous deux ont progressé lors de la première évaluation tumorale, ce qui est cohérent avec les données de la littérature disponibles, sur l'inefficacité des PARPi dans les cancer de prostate avec altération de *CHEK2* (43,44).

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer la faisabilité et l'impact clinique de la biopsie liquide avec analyse NGS sur ADNc chez des patients atteints de cancers solides. Certaines études précédentes similaires à la nôtre ont été menées avec des prélèvements tumoraux tissulaires, tandis que d'autres études utilisant la biopsie liquide étaient limitées à des types de cancer spécifiques, principalement le cancer du poumon. Aujourd'hui, l'analyse de l'ADNc à partir de plasma est bien établie dans les recommandations internationales du cancer pulmonaire non à petites cellules (45,46), principalement pour le suivi de la maladie, avec une spécificité de presque 100 % (47). Cette stratégie présente de nombreux avantages par rapport à la biopsie tissulaire standard (48,49) : technique non invasive mieux tolérée par le patient, reproductibilité. Des niveaux élevés d'ADNc semblent être en corrélation avec un impact négatif sur la SSP et la SG. De plus, l'ADNc donne un meilleur reflet de l'hétérogénéité moléculaire tumorale et permet la détection de mécanismes de résistance acquis aux traitements. En outre, malgré une sensibilité plus faible de la biopsie liquide (47,50) nous avons trouvé dans cette étude des résultats similaires à ceux utilisant des prélèvements tissulaires. Finalement, cela soutient l'utilisation de l'ADNc, en raison de sa plus grande simplicité avec des résultats cliniques comparables. Enfin, dans notre étude, les divergences entre les résultats du test F1LCDx et les profils moléculaires précédents peuvent être expliqués par les différences de panels de gènes. Le test F1LCDx analysant un plus grand nombre de gènes, cela peut expliquer le taux de 54% d'AMA nouvellement découvertes, qui n'apparaissaient pas dans les tests NGS précédents.

Cette étude présente toutefois certaines limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective, avec tous les biais et les limites associés à ce type d'analyse. Néanmoins, la conception de notre étude en condition de vie réelle peut offrir des données ayant un impact clinique évident, car aucune restriction sur les caractéristiques n'était obligatoire pour l'inclusion. Deuxièmement, l'absence de différences dans les résultats entre les patients traités avec un traitement "adapté" ou

"non adapté" peut s'expliquer par le petit nombre de patients dans chaque groupe. Nos patients étaient fortement prétraités, ce qui soutient l'idée que l'oncologie de précision doit être privilégiée pour des maladies à un stade précoce de prise en charge. Enfin, la définition de l'actionnabilité d'une AM était basée sur la base de données *OncoKB*, comme le suggèrent les recommandations européennes (51). Toutefois, l'évaluation des dossiers par la RCP de biologie moléculaire n'était pas systématique. Celle-ci permet de faciliter l'interprétation des résultats des tests moléculaires et aider à prendre la décision thérapeutique la plus appropriée. Plusieurs études ont déjà montré l'impact et l'importance de la RCP de biologie moléculaire dans les décisions thérapeutiques, les résultats cliniques des patients et l'inscription aux essais cliniques (52–54).

Les résultats de cette étude peuvent modifier la pratique clinique à plusieurs titres. Le séquençage moléculaire à haut débit est ainsi faisable en routine clinique avec une biopsie liquide, et avec de bonnes performances. De plus, des résultats cohérents ont été trouvés dans notre analyse basée sur la biopsie liquide par rapport aux études précédentes décrites dans la littérature, mettant en lumière la possibilité d'utiliser des techniques moins invasives. Ce raisonnement est étayé par le fait que la majorité des patients ne bénéficie cliniquement pas du séquençage moléculaire. Par conséquent, les techniques non invasives semblent être la meilleure option dans cette situation. Toutefois, cette stratégie d'adaptation des traitements au profil moléculaire peut modifier de façon spectaculaire le devenir d'une petite proportion de patients. Pour maximiser l'efficacité du séquençage moléculaire, il semble important de le réaliser à un stade précoce de la maladie. Une discussion systématique du dossier en RCP de biologie moléculaire devrait également être proposée systématiquement.

En conclusion, notre étude n'a pas montré de bénéfice clinique de la stratégie consistant à adapter le traitement au profil moléculaire. Cependant, un petit nombre de patients peut bénéficier d'une thérapie personnalisée basée sur des caractéristiques histologiques, moléculaires ou cliniques. L'analyse de ces patients permettrait d'aider à comprendre les causes biologiques de l'efficacité du traitement. À l'ère de l'oncologie de précision, il semble fondamental de trouver de nouveaux

moyens ou technologies afin de mieux choisir le bon traitement, pour le bon patient, et au bon moment.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The Genetic Basis for Cancer Treatment Decisions. *Cell*. févr 2012;148(3):409-20.
2. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2018;15(6):353-65.
3. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. juill 2013;499(7457):214-8.
4. Wakai T, Prasoon P, Hirose Y, Shimada Y, Ichikawa H, Nagahashi M. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors. *Int J Clin Oncol*. févr 2019;24(2):115-22.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 juin 2010;362(25):2380-8.
6. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2013;368(25):2385-94.
7. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1963-71.
8. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):984-93.
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.
10. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed

Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 13 mars 2003;348(11):994-1004.

11. Wirth LJ, Robinson B, Boni V, Tan DSW, McCoach C, Massarelli E, et al. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase 1/2 LIBRETTO-001 Trial. *The Oncologist.* 13 sept 2021;onco.13977.

12. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature.* 23 janv 2014;505(7484):495-501.

13. 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.* févr 2020;21(2):271-82.

14. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations. *N Engl J Med.* 20 août 2015;373(8):726-36.

15. 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.* 1 janv 2020;38(1):1-10.

16. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev.* juin 2020;86:102019.

17. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, et al. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther.* avr 2016;15(4):743-52.

18. 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.* déc 2016;8(1):109.

19. Wheler JJ, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res.* 1 juill 2016;76(13):3690-701.
20. 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.
21. Tsimberidou A-M, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized Medicine for Patients with Advanced Cancer in the Phase I Program at MD Anderson: Validation and Landmark Analyses. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2014;20(18):4827-36.
22. Tredan O, Corset V, Wang Q, Varnier R, Pacaud C, Torroja A, et al. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: An analysis of the first 2490 patients of the ProfiLER study. *J Clin Oncol.* 20 juin 2017;35(18\_suppl):LBA100-LBA100.
23. Seeber A, Gastl G, Ensinger C, Spizzo G, Willenbacher W, Kocher F, et al. Treatment of patients with refractory metastatic cancer according to molecular profiling on tumor tissue in the clinical routine: an interim-analysis of the ONCO-T-PROFILE project. *Genes Cancer.* 28 oct 2016;7(9-10):301-8.
24. Rodon J, Soria J-C, Berger R, Miller WH, Lazar V, Rubin E, et al. WINTHER: An international WIN Consortium precision medicine trial using genomic and transcriptomic analysis in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15\_suppl):12011-12011.
25. 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.
26. Hiley C, de Bruin EC, McGranahan N, Swanton C. Deciphering intratumor heterogeneity and temporal acquisition of driver events to refine precision medicine. *Genome Biol.* août 2014;15(8):453.

27. Tomasini P, Barlesi F, Gilles S, Nanni-Metellus I, Soffiotti R, Denicolai E, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and paired brain metastases in lung cancer patients by whole exome sequencing: a pilot study. *Oncotarget*. 15 déc 2020;11(50):4648-54.
28. Fernández-Lázaro D, García Hernández JL, Caballero García A, Caballero del Castillo A, Villaverde Hueso M, Cruz-Hernández JJ. Clinical Perspective and Translational Oncology of Liquid Biopsy. *Diagnostics*. 30 juin 2020;10(7):443.
29. Sabari JK, Offin M, Stephens D, Ni A, Lee A, Pavlakis N, et al. A Prospective Study of Circulating Tumor DNA to Guide Matched Targeted Therapy in Lung Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 juin 2019;111(6):575-83.
30. Cai W, Lin D, Wu C, Li X, Zhao C, Zheng L, et al. Intratumoral Heterogeneity of *ALK*-Rearranged and *ALK/EGFR* Coaltered Lung Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 10 nov 2015;33(32):3701-9.
31. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. sept 2018;13(9):1248-68.
32. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *J Clin Oncol*. 20 nov 2010;28(33):4877-83.
33. U.S. Food and Drug Administration, FoundationOne® Liquid CDx 2020. Available from: [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/P190032C.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190032C.pdf)
34. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. nov 2017;(1):1-16.
35. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.



36. Bertucci F, Gonçalves A, Guille A, Adelaïde J, Garnier S, Carbuccia N, et al. Prospective high-throughput genome profiling of advanced cancers: results of the PERMED-01 clinical trial. *Genome Med.* déc 2021;13(1):87.
37. Réda M, Richard C, Bertaut A, Niogret J, Collot T, Fumet JD, et al. Implementation and use of whole exome sequencing for metastatic solid cancer. *EBioMedicine.* janv 2020;51:102624.
38. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* mai 2019;25(5):744-50.
39. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Recent Advances and Future Development. *J Clin Oncol.* 20 avr 2015;33(12):1397-406.
40. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, Krzystanek M, Favero F, Wang ZC, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res.* déc 2015;3(1):9.
41. Nguyen L, W. M. Martens J, Van Hoeck A, Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun.* déc 2020;11(1):5584.
42. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen W-J, et al. Prevalence of Homologous Recombination–Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* nov 2018;(2):1-13.
43. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2020;26(11):2487-96.
44. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 29 oct 2015;373(18):1697-708.

45. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* oct 2018;29:iv192-237.
46. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* avr 2017;15(4):504-35.
47. Li BT, Janku F, Jung B, Hou C, Madwani K, Alden R, et al. Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium. *Ann Oncol.* avr 2019;30(4):597-603.
48. Rijavec E, Coco S, Genova C, Rossi G, Longo L, Grossi F. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer: Highlights and Challenges. *Cancers.* 19 déc 2019;12(1):17.
49. Bonanno L, Pavan A, Ferro A, Calvetti L, Frega S, Pasello G, et al. Clinical Impact of Plasma and Tissue Next-Generation Sequencing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Experience. *The Oncologist* [Internet]. déc 2020 [cité 1 sept 2021];25(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2020-0148>
50. Woodhouse R, Li M, Hughes J, Delfosse D, Skoletsky J, Ma P, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLOS ONE.* sept 2020;18.
51. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* nov 2020;31(11):1491-505.
52. Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun.* déc 2020;11(1):4965.

53. Hoefflin R, Geißler A-L, Fritsch R, Claus R, Wehrle J, Metzger P, et al. Personalized Clinical Decision Making Through Implementation of a Molecular Tumor Board: A German Single-Center Experience. *JCO Precis Oncol.* nov 2018;(2):1-16.
54. Rolfo C, Manca P, Salgado R, Van Dam P, Dendooven A, Ferri Gandia J, et al. Multidisciplinary molecular tumour board: a tool to improve clinical practice and selection accrual for clinical trials in patients with cancer. *ESMO Open.* 2018;3(5):e000398.



## “ 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. ”

