



HAL
open science

**Pertinence du séquençage moléculaire haut débit et
d'une discussion en réunion de concertation
pluridisciplinaire de biologie moléculaire chez des
patients suivis pour des cancers solides hors cancers
broncho-pulmonaires**

Elsa Nigon

► **To cite this version:**

Elsa Nigon. Pertinence du séquençage moléculaire haut débit et d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de biologie moléculaire chez des patients suivis pour des cancers solides hors cancers broncho-pulmonaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03662588

HAL Id: dumas-03662588

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03662588v1>

Submitted on 9 May 2022

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.

Pertinence du séquençage moléculaire haut débit et d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de biologie moléculaire chez des patients suivis pour des cancers solides hors cancers broncho-pulmonaires

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 6 mai 2022

Par Madame Elsa NIGON

Née le 15 juillet 1992 à Firminy (42)

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 OUAFIK L'Houcine

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

Monsieur le Docteur ROCHIGNEUX Philippe

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

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

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

Chargés de mission

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

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} 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

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

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

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

Honoris causa

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

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

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

2000

MM. les Professeurs

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

2001

MM. les Professeurs

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

2002

MM. les Professeurs

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

2003

M. le Professeur
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 Mikaël
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
CAROPINO-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
POINSON 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
RICHIERI 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 Hélène
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 ZINEH 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)

ANGLAIS 11

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

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique 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)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; 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 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE 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 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

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

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 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)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

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

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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 25/09/2(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, 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)

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)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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,

Monsieur le Professeur Laurent GREILLIER,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre qualité d'écoute, votre disponibilité et votre réactivité au quotidien.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Pascale TOMASINI,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être la Directrice de cette thèse.

Vous avez su mettre de l'ordre dans mes idées et il en fallait.

Je suis le plus souvent sortie le cœur léger de nos rendez-vous de thèse et c'est une chance.

Soyez assurée de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur L'Houcine OUAFIK,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Docteur Philippe ROCHIGNEUX,

Je te remercie d'avoir accepté sans l'ombre d'une hésitation de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail.

Tu fais partie de ceux qui conjuguent à merveilles humanisme et curiosité scientifique.

Sois assuré de mes sincères remerciements.

A ma famille,

Mes parents, merci pour votre soutien, votre disponibilité et votre amour inconditionnels. Merci aussi pour votre patience. Vous m'avez donné les clés pour mener à bien mon existence, je vous en remercie.

Maman, pour ton altruisme, tes attentions quotidiennes, ta générosité ; pour nos balades en forêt du dimanche et pour m'avoir transmis les plaisirs simples du quotidien. *Papa*, pour ton dévouement à mon égard et dans ta vie professionnelle, ta sociabilité en toute circonstance, pour ces trajets dans la benne du tracteur et ces formidables châteaux de sable.

Ma sœur, mon modèle. Pour ta générosité, ta loyauté, ton goût prononcé pour Souchon, pour cette caverne d'Ali Baba où j'aime tant me réfugier, pour ton souci du détail.

« *Personne n'a jamais dit que ce serait facile, Mais je serai là* », ta sœur dévouée.

Ma marraine, ma Sardine, merci de vivre passionnément et entièrement tout ce que tu entreprends, de faire fi des jugements, de répondre toujours présente ; pour cette force de caractère, pour tes attentions permanentes, pour cette platine à vinyles qui ne cesse de tourner... Merci pour ce premier vol au-dessus de la Manche !

Mon parrain, pour ces passions qui t'animent avec l'exigence et la minutie qu'elles impliquent, pour ce goût prononcé pour la nature. A travers tes récits, tu m'as partagé ton émerveillement des montagnes. *Marie*, merci pour ces fous rires systématiques autour d'une table, pour ces anecdotes et cette maîtrise de la narration et pour encourager à profiter de notre vie !

Titi, pour toi qui aimes tant lézarder une grille de mots fléchés à la main et ne loupes pas une occasion de trinquer, j'espère que ce jour en fera partie ! Merci pour tes tendres messages d'encouragement !

Jo, Uncle Jo, merci d'avoir comblé mon enfance avec nos matchs enragés de badminton, de tennis, de foot, de ping-pong, ou encore de pétanque ; pour ces journées mémorables à Lyon. Pour ta culture et ta curiosité intarissables.

Tatie, ma 3^{ème} mamie, pour ta douceur, ton accent, ta bienveillance et surtout ton courage. *Tonton*, l'amour des pâtes vient probablement de toi ! Au reste de la *famille Comignani*, et notamment *Marie* pour ta gentillesse et ton dévouement.

Robert, Patrice, Annick, mes cousins *Maxime et Lucas*, ceux du Nord, *Chantal* et ta calligraphie si soignée, *Laurent, Maxime*, à *Robert Vray* (les fous rires, le vélo dans les Landes).

Lilou, largement connue et reconnue des plus proches, 20 ans que tu sèmes la pagaille, entre équilibrisme et dérapages inopinés, j'espère que ca va durer !

A mes amis,

Aux premières de toujours, un groupe qui m'étonne encore, si hétéroclite mais qui subsiste malgré le temps. Pour les stages de volley qui nous ont réunies, *Ad vitam aeternam*.

Selma, toi qui ne cesses de m'impressionner par ta force, ta rigueur et ta détermination, tu ne recules devant rien ! Tu es aux premières loges du théâtre de ma vie de Drama Queen et je ne me lasse pas de ces instants passés à démêler avec toi le pourquoi du comment. Pour ce 3000 dans les Pyrénées où je t'ai embringuée, ce passage inopiné aux urgences par un beau dimanche ensoleillé... Merci pour ton soutien sans faille, de toujours, en toutes circonstances.

Chloé, pour ton goût prononcé pour l'épicurisme, pour cette Grammy Nomination, pour ces bons plans que tu nous dégotes toujours, pour cette journée au mont Albert... Nous ne sommes plus très loin des retrouvailles, j'ai tellement hâte.

Maëva, pour ta philanthropie, ta générosité et ta curiosité qui font rage ; pour ces cours de piano sur papier... tu sais être là aux bons moments, plus que tu ne le crois !

Diana, pour l'avant-gardiste mode que tu es, pour ta culture en musique US et en politique, il arrive enfin ce « Bac +12 » !

Aux Chicas et à cette P1 qui nous lia. Si j'en garde un bon souvenir c'est grâce à vous ! Merci pour votre soutien !

Emilie, pour ta douceur qui arrive à point nommé, ton ouverture d'esprit, pour ces points musique du jour ! Au fait, « *J'ai mon rhumatisme qui devient gênant...* »

Nelly, pour ton rire que j'affectionne tant, pour les Tuches et Claudie, tu ne recules devant (presque) aucun défi géographique, tu es rayonnante et tu vas me manquer aujourd'hui. ALV !

Maëva (encore), je t'ai vue prendre ton envol, la prochaine c'est toi !

Malika, pour ce trajet depuis le parc Villeboeuf jusqu'à Fauriel, pour 118 218, pour ta joie de vivre et ton insouciance.

Marine, notre Totti stéphanois, pour ce pragmatisme et ce naturel qui te caractérisent si bien, pour ce sourcil signature... Il me tarde d'être au cœur du Queyras avec toi !

Hugo (et *Elise*), pour m'avoir fait découvrir Blaze je ne te remercierai jamais assez ; vivement de passer un moment à Lausanne avec vous !

Caro, pour ton sens de la famille et pour ton élégance en toutes circonstances.

Pour la *GoldenSlobée*, parce que je ne vois pas une seule ombre au tableau, parce que tu contribues à mon équilibre. Pour ton honnêteté, ta fidélité, ton goût du rire, ton absence de conformisme (oui !) et ces vocaux dont je ne me lasse pas, merci. *Juljustgilgist*

Tanguy, parce que tes talents culinaires, ta tendresse, ton goût des mots sont si loin : « *Dis quand reviendras-tu ?* ». Pour cette excursion dans les Pyrénées qui a inquiété « tout le monde ».

Mathou : pour cette facilité déconcertante que tu as pour appréhender l'être humain. Pour tes précieux conseils que je sais justes le plus souvent. Pour ce goût de la fête que vous avez avec *Arnaud* !

A mes colocs (et amis), qui ont marqué ma vie :

Au **36**, pour l'insouciance et la joie de vivre de ces deux années à vos côtés ; vous m'avez fait découvrir un monde inconnu, de partage et de convivialité auquel j'ai pris goût. Le mois de novembre 2019 aura été une véritable déchirure. Merci pour votre soutien et de perpétuer nos Noël.

Josy, pour cette carapace qui masque ton cœur tendre, pour ce sens de l'amitié et cette loyauté qui ne font aucun doute.

Lisou, pour ton enthousiasme et ta vivacité d'esprit, pour prendre 10 décisions alors que j'entrevois à peine la première...

Ninon, pour ces nouilles aux crevettes dont l'évocation me fait saliver, pour ces paroles de musique que tu oublies si souvent, pour ta fraîcheur et ta simplicité.

Marion, tu t'es si bien acclimatée au 36 (quelques coups de soleil mis à part), tu fais partie des murs, hâte de saluer le parrain de la pègre amiéno-lilloise...

Au 972 : A *Saskia* et *Thomas* : merci pour ces moments de partage et de complicité, pour ces footing hebdomadaires ; pour chacun, le souvenir de notre première rencontre est intact. *Jef*, l'oiseau de nuit, tu as marqué le 972 par ta singularité.

Thomas, pour ta sagesse et ta diplomatie, ta curiosité et ton enthousiasme, pour tes anecdotes rocambolesques et pour ce phrasé corse qui résonne toujours même à des kilomètres. Parce que je n'aurais pas pu rêver meilleur coloc lors de ce confinement.

Saskia, pour ta fraîcheur, ton sens aigu du partage et ce goût de l'aventure. Tu ne recules devant rien et c'est admirable. Le souvenir de cet été en Corse ne me quittera pas. En flan de gris ?

Tiélafafa nos retrouvailles se soldent toujours par un merveilleux souvenir. J'ai de la chance de vous compter dans ma team.

Coline, pour ton accent toulousain et ton énergie ! L'oncogériatrie peut être fière de te compter parmi les siens !

Etienne, pour ton calme olympien, véritable coach aux heures perdues, mon binôme de Vegedream : merci !

Mathilde, encore : la maman du groupe probablement, la seconde force tranquille.

Roxane, pour La Baaaaaaaarbe ! Le regret de n'avoir pu partager un stage avec toi !

Aux Barladies : un stage mémorable, je vous en suis reconnaissante ! *Julie* pour cette garde du 24 décembre et surtout pour le lendemain ! *Marie* pour avoir pris deux sens interdits avec Vitalba en fond sonore.. *Diane* et tes fous rires. Mention spéciale à toi *Dolores* pour ton écoute et tes précieux conseils qui ne sont pas toujours suivis.

Julie et Maryline, merci d'entretenir ces joyeux moments (que je ne peux honorer la plupart du temps), ne changez pas !

José, pour ces deux stages à tes côtés. Pardonne moi de rester en boucle sur les mêmes punchlines musicales...

La *Blastose*, c'est toujours un plaisir de vous retrouver malgré nos emplois du temps de Ministres ! *Sandrine*, pour ta gentillesse et ta bonne humeur qui te caractérisent si bien ; *Cécile*, pour ce jour où je n'aurais pas pu espérer meilleure externe à mes côtés et cet humour dont je ne me lasse pas.

La « *Mif d'OM2* » partager vos 6 premiers mois d'internat fût un plaisir, tout comme le sont nos repas de retrouvailles semestriels !

Pierre, le calme incarné, fin gourmet que tu es, parce que j'aime toujours autant que tu me partages tes découvertes culinaires. A ce permis de conduire que tu as fini par avoir !

Gab, pour cette sérénité à toute épreuve ! Parce que tu trouves toujours une solution (viable) à chaque problème.

Johanna B., merci de m'avoir épaulée pour ce grand bain marseillais, c'était important !

Rakan, courage l'hiver prend bientôt fin au Canada !!!

La team *Barquettes et couteaux* : pour ce monde inoubliable de l'anapath, vous m'avez accueilli à merveilles, je ne vous oublierai pas !

Alex pour ta singularité et ta joyeuse tribu, *Ana*, mon binôme inexpérimenté et pour « Bogamyesh », *Grégoire* pour ta tolérance musicale et pour ton goût prononcé pour Cloclo, *Loïc* pour ta joie de vivre, *Valentin* pour tes productions musicales que j'attends toujours et *Hussam* pour ta gentillesse et ton aide en informatique !

Aux chefs de clinique et assistants, vous m'avez marquée et inspirée chacun à votre façon, je vous en remercie : *Nathalie, Arnaud J., Arnaud B., Maëva, Erika, Brice, Cécile, Essia*.

Aux autres co-internes (*Axel, Emilien, Kristel, Laurent, Thomas, Wissam*, etc) et médecins qui ont partagé mes stages. A l'incroyable sens clinique du *Dr D'INCAN* !

A Toulouse où s'achève cet internat, à Toulouse où il faut tourner la page comme le dit si bien Nougaro.

Merci à cette rue Bertrand de Born et à ces protagonistes en tout genre, à cette coloc qui va me manquer c'est certain : *Hélène*, merci pour ta qualité d'écoute, ce n'est que partie remise pour le Fat Cat et la balade à vélo ; *Renaud*, le coloc Casper mais je te dois un accueil dont je saurai me souvenir et un départ de quasi même envergure !

Merci à ce service d'HDJ 2A. Un départ sur les chapeaux de roues ! Votre bienveillance tout au long du stage m'a été précieuse et vous avez permis une saveur particulière à mes derniers mois d'internat : je vous en remercie profondément.

Aux secrétaires qui n'abdiquent devant aucun défi, aux IDEs et leur 10/10 à l'épreuve de l'ACR, aux coord de phase 1 (merci pour les bons plans pyrénéens), à cette fine équipe *TRIDENT* loin de se laisser mourir de faim, aux coord' *Céline*, *Céline et Alex* : une reconnaissance assurée.

Merci au Dr *GOMEZ-ROCA* d'avoir accepté ce stage.

Et surtout merci *Iphigénie* pour ta disponibilité et pour ton incroyable sens clinique. Je ne pouvais espérer mieux en cette fin d'internat.

Enfin, à mes deux grands-mères, *Yvonne et Marie*, qui à mes yeux, savent bien mieux que quiconque la valeur du travail.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	2
MATÉRIEL ET MÉTHODES	5
Patients inclus et données recueillies	5
Analyses moléculaires	6
Analyses statistiques	6
RÉSULTATS.....	8
Caractéristiques des patients	8
Profils moléculaires	12
Traitement et efficacité	15
DISCUSSION	19
CONCLUSION	25
ANNEXE.....	26
BIBLIOGRAPHIE.....	27

I/ INTRODUCTION

L'oncogénèse résulte d'une combinaison d'altérations moléculaires souvent complexes au niveau de gènes clés impliqués dans des voies de signalisation qui régulent le métabolisme, la croissance ou encore la survie cellulaire¹. Ces altérations moléculaires sont variées et contribuent au développement tumoral²⁻³.

Depuis la publication des travaux de l'*International Human Genome Project* en 2003, le séquençage du génome des tumeurs malignes s'est développé et intensifié⁴. Les techniques moléculaires de séquençage de panels restreints de gènes comme la méthode de Sanger, initialement utilisées pour identifier des mutations bien spécifiques de gènes, sont désormais supplantées par le séquençage de nouvelle génération (NGS) : celui-ci permet une analyse à haut débit de l'ADN tumoral avec une efficacité nette en termes de coût et de temps, techniquement réalisable en pratique courante⁵. Ces progrès ont non seulement permis d'identifier des altérations moléculaires impliquées dans l'oncogénèse mais également conduit à distinguer des mutations « driver », minoritaires, nécessaires à la survie cellulaire et d'autres dites « passager » avec un impact fonctionnel modeste voire nul⁶. Certaines mutations « driver » ont une pertinence clinique en étant accessibles à une thérapie ciblée dont le but est d'inhiber le développement tumoral. Ces mutations constituent ainsi de véritables cibles moléculaires thérapeutiques⁷. Dès lors, l'intérêt de réaliser un NGS en pratique courante prend tout son sens.

Ces dernières années, l'essor des thérapies ciblées contre les protéines anormales résultantes de ces mutations « driver » a transformé l'arsenal thérapeutique en oncologie. L'implication sur le plan thérapeutique et pronostique est majeure compte tenu du concept d'addiction oncogénique : il suppose que l'essentiel de la croissance tumorale est sous la dépendance de l'activation en continu d'une voie oncogénique altérée sur le plan moléculaire.⁸ Plusieurs études ont démontré le bénéfice clinique des thérapies ciblées en présence de cibles moléculaires spécifiquement identifiées dans différents types de cancer comme la mutation *KIT* des GIST et l'imatinib⁹, le trastuzumab ciblant *HER2* dans les cancers du sein¹⁰ et de l'estomac¹¹ ou encore le vemurafenib vis-à-vis de la mutation V600E du gène *BRAF* dans le mélanome¹². Néanmoins, cette approche repose avant tout sur le sous-type tumoral pour lequel l'altération moléculaire est spécifiquement recherchée puis ciblée.

Le véritable impact de la biologie moléculaire atteint son paroxysme en oncologie pulmonaire avec notamment l'étude Biomarqueurs France¹³. Cette étude a marqué un tournant en démontrant, pour les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules de stade avancé, le bénéfice clinique en routine du séquençage moléculaire de biomarqueurs ciblables par une thérapie ciblée avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) dont la recherche est désormais recommandée en routine (*ALK, BRAF, EGFR, ROS1, HER2*)¹⁴. Le traitement par une thérapie ciblée en cas d'altération moléculaire

permettait, par rapport au traitement standard, une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) en première ligne à savoir 10,0 mois (95%CI : 9,2-10,7 mois) vs. 7,1 mois (95%CI : 6,1-7,9 mois) $p < 0,001$ et de la survie globale (SG) à savoir 16,5 mois (95%CI : 15,-18,3 mois) vs. 11,8 mois (95%CI : 10,1-13,5), $p < 0,001$ ¹³.

De plus, l'évolution rapide des techniques d'analyses moléculaires a permis la découverte de biomarqueurs émergents donnant accès pour certains à une thérapie ciblée en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou dans le cadre d'un essai clinique. Cette évolution a conduit au concept de médecine de précision ou médecine personnalisée.

Le bénéfice clinique apporté par le dépistage des biomarqueurs émergents en vue de proposer une thérapie ciblée a été démontré pour la première fois en France par l'essai MOSCATO¹⁵ qui retrouvait une amélioration de 30% de la SSP pour 33% des patients traités par une thérapie ciblée. Ce résultat était d'autant plus intéressant que les patients avec des altérations moléculaires ciblables (AMC) pour lesquelles existe une thérapie ciblée ayant déjà une AMM avaient été exclus de l'étude.

Le panel moléculaire de NGS en oncologie pulmonaire s'est ainsi enrichi en routine de ces nouveaux biomarqueurs émergents dans l'optique d'améliorer la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients. Ces avancées ont conduit l'ESMO à publier pour la première fois, en 2020, des recommandations concernant la réalisation d'un NGS¹⁶. Elle a encouragé par la même occasion les centres de recherche clinique à proposer un séquençage multigénique à tous les patients potentiellement éligibles à un essai clinique malgré un risque de faible bénéfice clinique en cas de découverte de mutations.

Le NGS, accessible en pratique courante, et l'émergence de nouveaux essais cliniques axés sur les caractéristiques moléculaires indépendamment de l'histologie (dit « basket ») génèrent une quantité importante, complexe et exponentielle de données moléculaires que le clinicien doit intégrer dans son quotidien. En parallèle, le nombre de nouvelles thérapies ciblées ne cesse de croître. Par conséquent, l'interprétation des données moléculaires doit être fiable, rapide et pertinente.

Pour y faire face, des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) dédiées se sont développées. Ces RCP appliquent leurs connaissances en génomique tumorale pour traduire les données moléculaires en recommandations de traitements personnalisés à chaque individu. Il s'agit, pour une situation donnée, de ne pas surestimer le bénéfice clinique de l'altération moléculaire mais aussi de l'apparier à une thérapie ciblée jugée capable d'engendrer un bénéfice clinique. Pour faciliter cette démarche, l'ESMO a élaboré une classification (ESCAT), évaluant la pertinence de cibler une altération moléculaire donnée¹⁷. La nécessité de ces RCP spécialisées est d'autant plus justifiée que 27% des cancers métastatiques présentent une altération moléculaire pour laquelle il existe des preuves convaincantes de l'utilisation d'une thérapie ciblée sans qu'elle soit pour autant validée dans cette

indication¹⁸ (classée 3B par l'ESCAT). Il s'agit là d'une véritable question à laquelle la RCP de biologie moléculaire tente de répondre au regard de ses connaissances.

A la lumière de ces constats et au vu de la place désormais décisive des panels élargis en oncologie pulmonaire, nous nous sommes interrogés sur la pertinence du séquençage moléculaire à haut débit à panel large pour des cancers solides non broncho-pulmonaires et sur la pertinence et l'apport d'une discussion en RCP de biologie moléculaire.

Dans notre étude, l'objectif était de décrire la pertinence d'un séquençage moléculaire réalisé en routine et intégré à la RCP de biologie moléculaire de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) sur le plan thérapeutique et pronostique pour des cancers solides non broncho-pulmonaires.

II/ MATÉRIEL ET MÉTHODES

1/ Patients inclus et données recueillies

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée à l'AP-HM.

L'objectif principal était de décrire la population issue de la RCP de biologie moléculaire de l'AP-HM suivie pour un cancer solide hors broncho-pulmonaire.

Les objectifs secondaires étaient d'une part, de décrire la population avec une AMC avec la proposition de la RCP de biologie moléculaire et le traitement reçu ; d'autre part, d'évaluer dans cette population l'impact du 1er traitement reçu après la 1^{ère} progression après la RCP (traitement 1) en termes de réponse radiologique obtenue, survie sans progression (SSP) à partir du traitement 1 et survie globale (SG) à partir du traitement 1.

Notre population était constituée de patients dont le dossier avait été discuté en RCP de biologie moléculaire de l'AP-HM entre janvier 2017 et octobre 2021. Les patients éligibles étaient âgés de plus de 18 ans lors de la RCP de biologie moléculaire et atteints d'un cancer solide autre que broncho-pulmonaire. Les patients suivis dans un établissement extérieur à l'AP-HM sans dossier médical à disposition au moment de notre recueil de données et ceux suivis pour un cancer broncho-pulmonaire étaient exclus.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à l'aide du dossier patient informatisé et des fiches de RCP. Pour chaque patient, nous avons recueilli les données suivantes : des données cliniques (âge, sexe, statut tabagique, Performance Status), des données tumorales (organe du primitif, histologie, stade de la maladie), des données moléculaires antérieures à la date de RCP (type de prélèvement et site de prélèvement), des données thérapeutiques (traitements antérieurs et postérieurs, statut évolutif de la maladie), des données radiologiques concernant le traitement 1 (meilleure réponse au traitement 1 selon les critères RECIST 1.1) et des données de survie (SSP et SG).

La RCP de biologie moléculaire de l'AP-HM comprend une équipe multidisciplinaire de médecins ayant une expertise en pathologie et biologie moléculaire. Il n'y a pas de critère formel d'inclusion ou d'exclusion pour la présentation des patients en RCP même si son recours est motivé par l'absence d'option thérapeutique ou par la rareté de l'histologie du primitif. Le support principal concernant la stratégie thérapeutique est OncoKb¹⁹. La proposition thérapeutique peut entrer dans le cadre d'un essai clinique évaluant un médicament qui cible l'AMC ou bien concerner un traitement ciblant l'AMC disponible et approuvé soit pour la maladie concernée soit pour une autre maladie. L'avis de la RCP est consultatif.

Notre étude a été approuvée par le comité institutionnel de l'AP-HM.

2/ Analyses moléculaires

Les analyses moléculaires ont été recueillies de façon rétrospective. Elles ont été réalisées à partir de biopsies tumorales (tissulaires ou cytologiques) ou de biopsies liquides. Les biopsies tumorales ont été analysées par technique de NGS sur la plateforme hospitalière de biologie moléculaire « PACA Ouest » labellisée par l'Institut National du Cancer et certifiée COFRAC (N°8 1739 rév.20) et les biopsies liquides par le test FoundationOne Liquid CDx. Seuls les variants alléliques de signification déterminée étaient considérés comme des altérations moléculaires dans notre étude. Toutes les altérations moléculaires retrouvées sur les différents types d'analyses moléculaires ont été recueillies.

L'altération moléculaire a été considérée comme ciblable dès qu'une thérapie ciblant cette altération moléculaire ou la voie de signalisation dans laquelle elle est impliquée était disponible en date du passage du dossier en RCP. Cette thérapie ciblée pouvait être disponible dans le cadre d'essai clinique, de son AMM, hors AMM, en ATU ou post ATU. Pour définir cette AMC, nous nous sommes référés à la base de données OncoKb tout en considérant la date de passage du dossier en RCP de biologie moléculaire. En effet, si certaines altérations moléculaires sont à l'heure actuelle considérées comme ciblables par une thérapie ciblée, ce n'était pas forcément le cas lors de leur discussion en RCP. Si le patient avait déjà par le passé bénéficié d'une thérapie ciblée vis-à-vis d'une AMC dans le cadre de son AMM, alors cette altération moléculaire n'était pas comptabilisée parmi les AMC (exemple : la mutation *BRAF V600E* pour le mélanome).

3/ Analyses statistiques

Nous avons réalisé des analyses statistiques descriptives pour décrire des caractéristiques de la population d'étude exprimées en valeur absolue et pourcentage.

La meilleure réponse radiologique de la maladie avec le traitement 1 a été définie selon les critères radiologiques RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1.

La SSP était définie comme le délai entre le début du traitement 1 et la progression ou le décès qu'elle que soit la cause.

La SG était définie comme le délai entre le début du traitement 1 et le décès, qu'elle qu'en soit la cause. Les données étaient censurées en date des dernières nouvelles si l'évènement « décès » n'était pas survenu. Les patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement 1, qu'elle que soit la cause, ont été exclus des analyses de SSP et de SG.

Les analyses de survie ont été réalisées avec la méthode de Kaplan Meier et les survies de groupes comparées avec un test du Log Rank. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R.

III/ RÉSULTATS

1/ Caractéristiques des patients

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

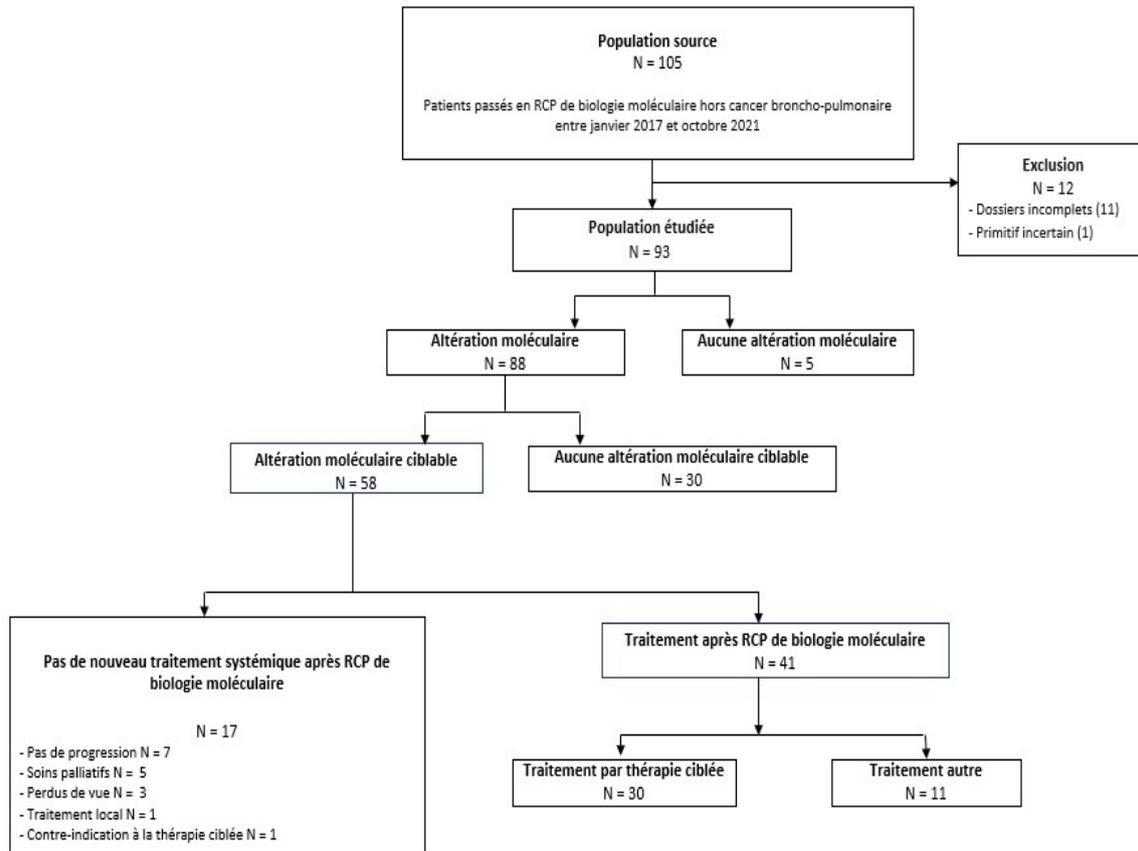


Figure 1. Flow Chart de l'étude

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

Un total de 105 patients a été inclus. Parmi eux, 1 patient présentait un cancer pour lequel l'origine pulmonaire ne pouvait être formellement écartée et 11 patients étaient suivis dans des établissements extérieurs avec des données à disposition insuffisantes. Ces 12 patients ont été exclus de notre population d'étude composée finalement de 93 patients.

Les caractéristiques clinico-histologiques de notre population d'étude sont décrites dans le **Tableau 1**. Les patients étaient le plus souvent au stade métastatique (91%), avaient un bon état général avec un Performance Status de 0 ou 1 (74%) et sans antécédent de tabagisme défini comme une consommation inférieure à 100 cigarettes au cours d'une vie (56%). Sur le plan histologique, la plupart étaient des adénocarcinomes (56%), puis d'autres carcinomes (22%) dont ¼ de carcinomes épidermoïdes et des mélanomes (14%). Parmi les cancers du sein, il y avait 48% de type luminal A, 30% de type triple négatif, 9 % de lobulaires, 9% de HER2 like et 4% de type luminal B. La répartition des cancers primitifs est représentée par la **Figure 2**.

Ils étaient lourdement pré-traités : 26% des patients avaient bénéficié d'au moins 4 lignes de traitements systémiques pour la maladie métastatique avec une médiane de 2 (intervalle 0-9). Les traitements comportaient au moins une ligne de chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie et hormonothérapie, respectivement chez 63%, 49%, 29% et 18% des patients. Seuls 10 % n'avaient jamais eu de traitement systémique antérieur. Lors de la RCP, une alternative thérapeutique validée était possible pour 67% des patients.

Le motif de recours à la RCP de biologie moléculaire n'était pas toujours clairement mentionné dans les fiches de RCP mais le plus souvent, il s'agissait de valider une thérapie ciblée. Pour une minorité, il s'agissait explicitement de valider : une demande d'accès à AURAGEN, plateforme de séquençage à très haut débit permettant l'analyse du génome entier (2%) ou une immunothérapie compte tenu du statut MSI (1%). L'analyse moléculaire discutée en RCP avait été réalisée à un stade métastatique pour la plupart des patients (81%). Le délai médian entre la réalisation du NGS et la RCP était de 1,5 mois (0,2 mois - 40,2 mois).

Le nombre médian de traitement systémique administré après la RCP de biologie moléculaire était de 1 (intervalle : 0-4).

Caractéristiques	Effectif total
	N = 93
Âge	
Médiane, années (écart)	60 (24–84)
Sexe	
Féminin	56 (60%)
Masculin	37 (40%)
ECOG	
0-1	69 (74%)
≥ 2	23 (25%)
Antécédent tabagique	
Oui (actif ou sevré)	35 (38%)
Non	52 (56%)
Histologie	
Adénocarcinome	52 (56%)
- Sein triple négatif	7 (13%)
- Sein lobulaire	2 (4%)
- Autres phénotypes mammaires	14 (27%)
Mélanome	13 (14%)
Carcinome épidermoïde	5 (5%)
Autres histologies	23 (25%)
Statut évolutif de la maladie	
Hors progression *	47 (51%)
Progression **	40 (43%)
En 1 ^{ère} rechute métastatique	6 (6%)
Lignes de traitements systémiques antérieures	
Médiane (écart)	2 (0-9)
75% (écart)	4 (0-9)
Antériorité de chimiothérapie	59 (63%)
Antériorité de thérapie ciblée	46 (50%)
Antériorité d'hormonothérapie	17 (18%)
Antériorité d'immunothérapie	27 (29%)
Alternative thérapeutique	
Non	31 (33%)
Oui	62 (67%)
Type de prélèvement	
Non connu	2 (2%)
Biopsie liquide uniquement	21 (23%)
Biopsie tissulaire uniquement	44 (47%)
- Primitif	21 (47%)
- Métastase	17 (39%)
Les 2 types de prélèvements	26 (28%)

Tableau 1. Caractéristiques de la population lors de la RCP de biologie moléculaire

* : en cours de traitement ou en abstention thérapeutique ou stade localisé

** : après un traitement ou après une abstention thérapeutique

ECOG : Échelle de statut de performance

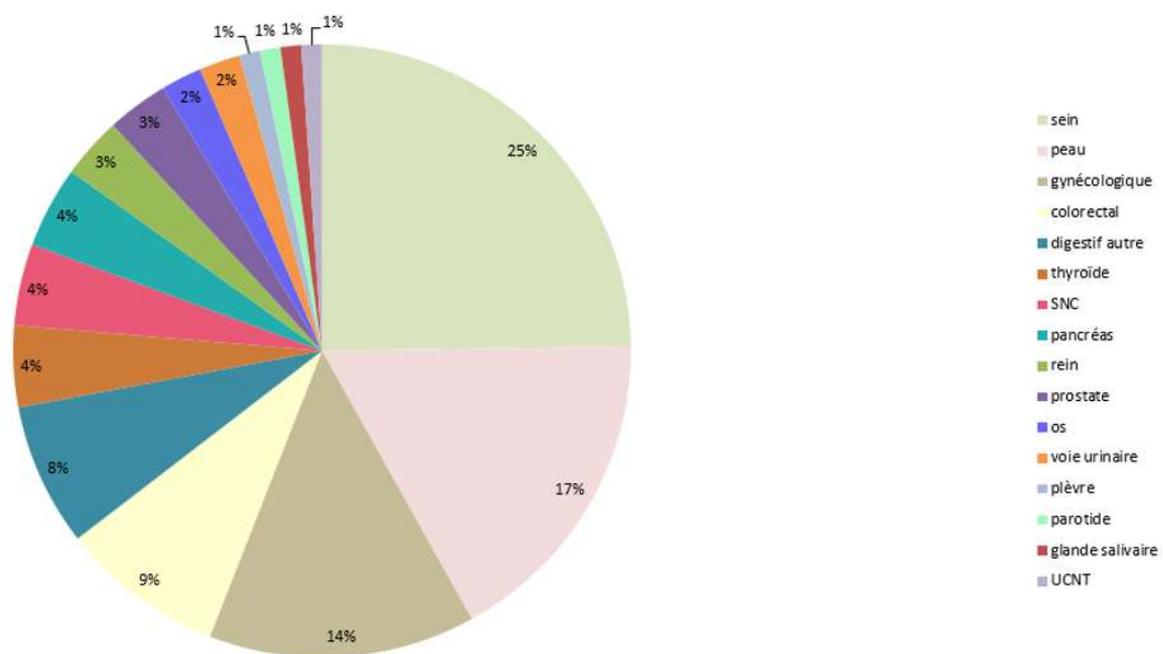


Figure 2. Répartition des cancers primitifs

Les cancers gynécologiques regroupent des cancers de l'ovaire (5,4%), de l'endomètre (4,3%) et du col utérin (4,3%).

Les cancers digestifs autres regroupent des cancers gastriques (3,5%), des voies biliaires (2,5%), du duodénum (1%) et du canal anal (1%).

SNC : Système nerveux central

UCNT : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé

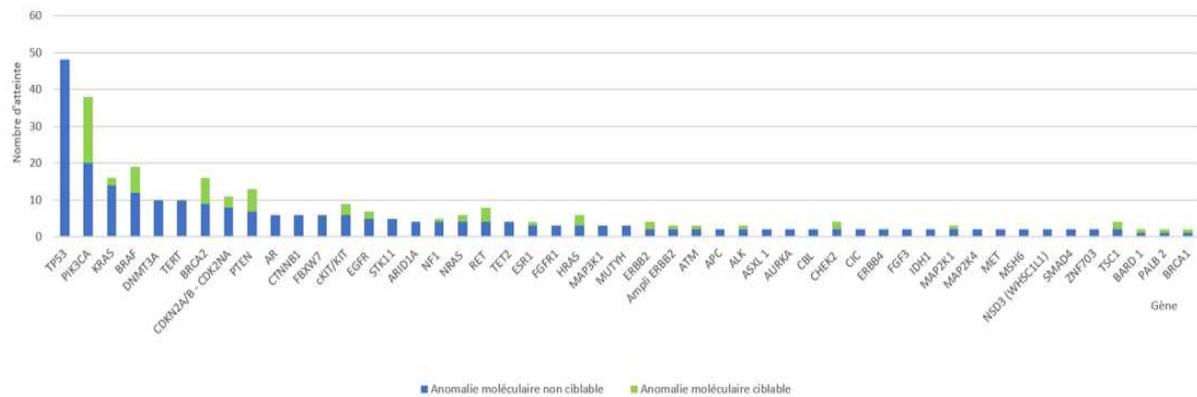
2/ Profils moléculaires

Dans notre population, 5 patients (5%) avaient une analyse moléculaire sans altération moléculaire de signification déterminée.

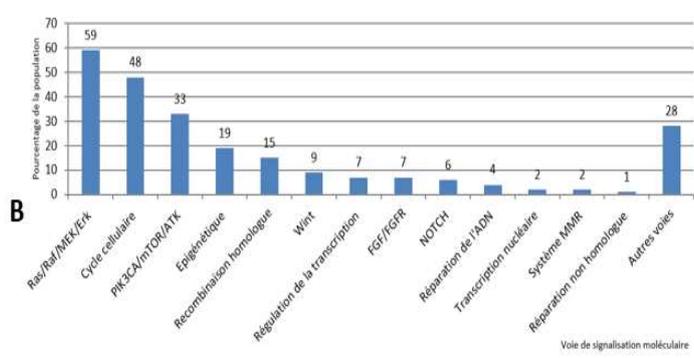
Parmi les 88 patients (95%) avec une altération moléculaire, nous avons recensé 296 altérations moléculaires impliquant 94 gènes. Les patients présentaient une médiane de 2 altérations moléculaires par analyse (intervalle 1-18) et les plus fréquentes concernaient *TP53* (40%), *PIK3CA* (22%), *KRAS* (15%), *BRAF* (13%), *TERT* (12%) et *DNMT3A* (8%). Les altérations moléculaires, les AMC ainsi que les voies de signalisation qu'elles impliquent sont présentées sur les **Figures 3A, 3B et 3C**.

Cinquante-huit patients (62%) présentaient au moins une AMC avec une médiane de 1 AMC par analyse (intervalle 1-4). Au total, 72 AMC étaient retrouvées impliquant 22 gènes distincts et les plus fréquentes concernaient *PIK3CA*, *BRAF*, *BRCA2*, *PTEN* et *RET* respectivement altérés chez 28%, 12%, 12%, 10% et 7% de la population avec une AMC. Concernant le type de prélèvement, les AMC ont été retrouvées sur une biopsie liquide (45%), sur pièce opératoire (32%), sur biopsie tumorale (21%) et sur cytoponction (2%). Ces 3 derniers types de prélèvements concernaient l'organe primitif dans 52% des cas et une métastase dans 48 % des cas. Le nombre médian d'AMC ne différait pas selon si le prélèvement était réalisé sur biopsie, pièce opératoire ou sur biopsie liquide. La répartition des patients en fonction de la présence d'une AMC ou non sur leur NGS est représentée sur la **Figure 4**. Concernant les caractéristiques clinico-histologiques de la population avec une AMC, 60% (N = 35) avaient un antécédent de tabagisme. Les principaux primitifs concernaient le sein (24%), la peau (21%) et les cancers gynécologiques (12%). Les mélanomes représentaient à eux seuls près d'un quart (19%) de cette population et les carcinomes épidermoïdes, 3%. Parmi les primitifs sénologiques, il y avait 57% de luminaux A, 14,5% de type triple négatif, 14,5% de lobulaires, 7% de HER2 like et 7% de luminaux B.

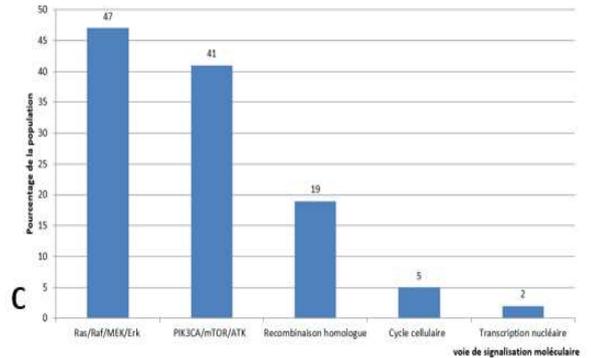
Concernant les traitements antérieurs, les patients avec une AMC avaient reçu de façon statistiquement significative moins de lignes de chimiothérapie que le groupe sans AMC respectivement 53% et 80% d'entre eux ($p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'administration de thérapies ciblées antérieures entre ces deux groupes (respectivement 55% et 40%, $p = 0,16$).



A



B



C

Figure3. Profils moléculaires

3A : Altérations moléculaires les plus fréquentes dans la population d'étude

3B : Voies de signalisation concernées par une AM dans la population d'étude

3C : Voies de signalisation concernées par une AMC dans la population avec AMC

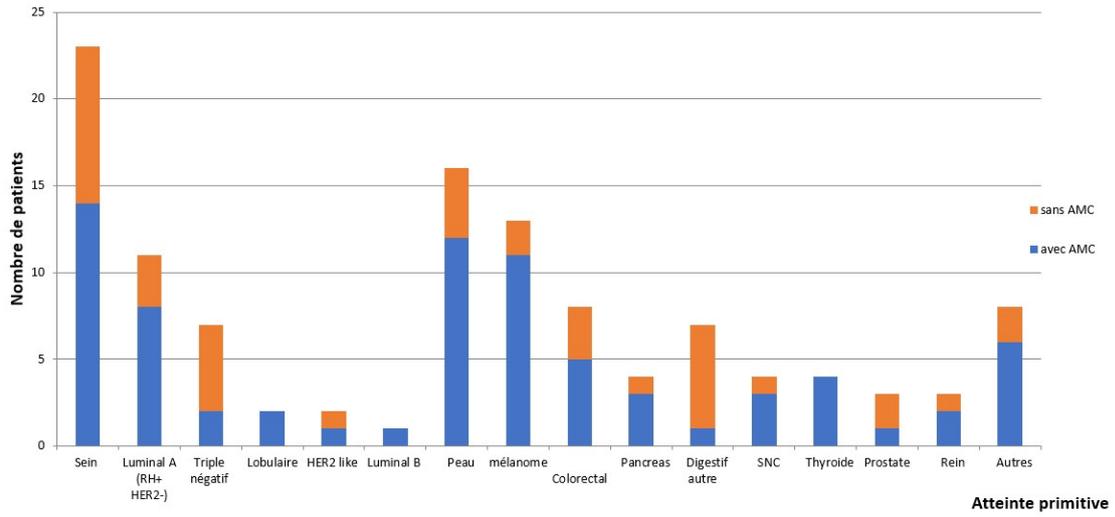


Figure 4. Répartition des patients en fonction de la présence d'une AMC sur leur NGS

3/ Traitement et efficacité

A l'issue de la RCP de biologie moléculaire, 54 patients (58%) ont eu une proposition de thérapie ciblée adaptée à leur analyse moléculaire dont 61% hors essai clinique, 26% en ATU et post-ATU et 13% dans le cadre d'un essai clinique. Toutes ces propositions ont concerné des patients avec une AMC et seuls 2 patients avec une AMC n'ont pas eu de proposition : il s'agissait d'une patiente suivie pour un adénocarcinome séreux de l'ovaire avec une mutation de *CHEK 2* et un patient suivi pour un chordome muté *HRAS* ; un essai bioguidé était disponible pour chacun mais ces deux patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion de l'essai à l'époque. Quatre propositions de thérapie ciblée ont été sous réserve d'analyses complémentaires (confirmation sur tissu). Un accès à la plateforme AURAGEN a été proposé pour 6 patients dont un pour lequel était déjà proposée une thérapie ciblée (un glioblastome avec mutation du gène *EGFR*). Conformément au critère d'inclusion d'AURAGEN, cela concernait des tumeurs rares : angiosarcome ovarien, chordome, tumeurs du système nerveux central (oligodendrogliome sans altération moléculaire au NGS ni au test FoundationOne Liquid CDx, glioblastome), carcinome adénoïde kystique.

A la fin du recueil de données, 30 patients (soit 32% de la population totale) avaient reçu la thérapie ciblée proposée par la RCP. Cette thérapie ciblée constituait le traitement 1 pour tous les patients (sauf pour un sur refus) avec un délai médian d'introduction par rapport à la RCP de 1,2 mois (intervalle : 0 mois - 8,7 mois). Parmi les 30 thérapies ciblées initiées : 25 (83%) étaient prescrites hors essai, 1 (3,5%) dans le cadre d'une post-ATU (tucatinib), 4 (13,5%) dans le cadre d'une ATU (mobocertinib, tipifarnib et 2 alpelisib) et aucune n'était dans le cadre d'un essai clinique. Elles impliquaient principalement les gènes *PIK3CA* (23%), *BRAF* (13%), *PTEN* (10%) et *BRCA2* (10%). Le résumé des thérapies ciblées initiées se trouve dans le **Tableau 2. (Annexe)**.

Les motifs de non-administration de la thérapie ciblée étaient : la priorisation d'un autre traitement systémique (32%), l'absence de progression (28%), une prise en charge palliative exclusive (16%), une rupture de suivi (16%), un traitement local par radiothérapie (4%), une contre-indication ultérieure à la thérapie ciblée (4%). Les motifs d'arrêt de la thérapie ciblée étaient majoritairement une progression (77%) dont 2 conduisant au décès du patient ou une toxicité (3%). Parmi les 26 patients qui ont progressé sous la thérapie ciblée, 15 (58%) ont bénéficié d'au moins un traitement systémique ultérieur avec une médiane de lignes de traitements systémiques ultérieurs de 1 (intervalle 0-3).

Parmi les 58 patients avec une AMC, 41 (71%) ont bénéficié d'un traitement 1 dont 30 patients pour lesquels ce traitement 1 était une thérapie ciblée proposée par la RCP. L'évaluation de la réponse sous traitement 1 était disponible pour 36 patients (soit 88% des patients ayant bénéficié d'un traitement 1). Concernant le taux de contrôle de la maladie (TCM), il était de 45% (OR=1 (IC95% : 0,22 – 4,41))

dans le groupe avec une AMC traité par une thérapie ciblée adaptée et le groupe avec une AMC traité par un traitement non ciblé. L'efficacité du traitement 1 dans la population avec une AMC est résumée dans le **Tableau 3**.

Deux exemples remarquables se détachent en termes d'efficacité. Il s'agit d'un patient pris en charge pour un carcinome urothélial papillaire de haut grade des voies excrétrices urinaires avec une amplification du gène *ERBB2* retrouvée sur une biopsie et sur une pièce opératoire de métastase prélevées à 1 an d'intervalle. Il a bénéficié d'un double blocage *HER2* associé au docetaxel en 3^{ème} ligne avec une réponse partielle constatée dès la première évaluation par TEP-TDM. Il bénéficie actuellement d'une maintenance par trastuzumab et pertuzumab avec une réponse partielle persistante et une durée de suivi de 14,3 mois (**Figure 5**). Le second exemple concerne une patiente prise en charge pour un carcinome papillaire thyroïdien avec une mutation *BRAF V600E* (classée 3B par l'ESCAT) retrouvée sur l'analyse moléculaire d'une pièce opératoire d'une métastase. Après être sortie de l'essai MERAIODE (évaluant l'efficacité de l'association tramétinib/dabrafénib avec de l'iode radioactif) sur critères scintigraphiques, cette association thérapeutique a pu être poursuivie après validation en RCP de biologie moléculaire avec une réponse partielle de près de 40% et une SSP de 13,3 mois.

Une réponse partielle a été observée pour un mélanome traité par imatinib compte tenu d'une mutation sur l'exon 11 du gène *KIT* (classée 2 par l'ESCAT) avec une SSP de 3,2 mois. Enfin, deux réponses partielles avaient lieu avec des thérapies ciblées utilisées dans le cadre de leur AMM.

Nous observons également une durée de suivi de 10,5 mois pour un patient atteint d'un gliome de haut grade avec une mutation au niveau de l'exon 20 du gène *EGFR* par insertion (classée 3B par l'ESCAT). Cette mutation a été retrouvée par technique NGS réalisée sur le primitif (pièce opératoire) et il est intéressant de constater qu'un test FondationOne Liquid CDx sur biopsie liquide réalisé dans le même laps de temps ne retrouvait pas cette AMC. Il est actuellement traité en 3^{ème} ligne hors AMM par de l'osimertinib (en relais du mobocertinib en ATU suspendu pour mauvaise tolérance) et présente une stabilité comme meilleure réponse.

A la fin de notre recueil, 4 patients étaient toujours en cours de traitement par une thérapie ciblée recommandée par la RCP (après 1 mois, 3,8 mois, 10,5 mois et 14,3 mois de suivi).

Concernant les données de survie, 61 patients de notre population totale ont reçu un traitement 1 et 60 étaient évaluable pour la SSP et la SG. La SSP médiane était de 3,19 mois (IC 95% 2,66 mois – 4,27 mois) et la SG médiane de 17,10 mois (IC 95% 9,83 mois - NA).

Dans la population avec une AMC, 41 patients ont reçu le traitement 1 et 40 étaient évaluable pour la SSP et SG (exclusion d'une patiente dont la date d'introduction du traitement 1 n'était pas connue).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de SSP entre le groupe avec une AMC traité par une thérapie ciblée et celui avec une AMC traité par un traitement non ciblé avec respectivement une SSP médiane de 3,39 mois (IC 95% 2,73 mois - 6,02 mois) VS 3,58 mois (IC95 % : 2,66 mois - NA), $p = 0,67$.

Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative pour la SG avec une SG médiane dans le groupe avec AMC et thérapie ciblée de 11,4 mois (IC95 % : 7,56 mois - NA) et une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe avec AMC et un traitement non ciblé (IC95 % : 11,51 mois - NA), $p = 0,34$.

Dans le groupe de patients bénéficiant d'une thérapie ciblée, nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre le délai « date de réalisation du NGS - date de l'introduction de la thérapie ciblée » et la survenue d'un décès : les patients avec un délai plus court ont une plus grande probabilité de décès. Cette différence se retrouve quel que soit le seuil choisi vis-à-vis du délai (25%, médiane, 75%).

Une SSP de 12,23 mois a été observée pour un adénocarcinome colique présentant une mutation V600D/F du gène *BRAF* (classée 3B par l'ESCAT) sur pièce opératoire du primitif et traité par l'association encorafenib et cetuximab en ATU en première ligne thérapeutique.

	AMC avec TC N = 29	AMC sans TC N = 11	p value	HR/OR
SSP				
Médiane, mois (IC95%)	3,39 (2,73-6,02)	3,58 (2,66-NA)	0,67	
SG				
Médiane, mois (IC95%)	11,4 (7,56-NA)	NA (11,51-NA)	0,34	
Réponse tumorale				
Maladie stable	8 (28%)	5 (46%)		
Réponse partielle	5 (17%)	0		
Progression	13 (45%)	5 (46%)		
Non évalué	3 (10%)	1 (8%)		
TCM				
	13 (45%)	5 (45%)	1 (IC95% : 0.226-4.416)	1

AMC : Anomalie moléculaire ciblable ; TC : thérapie ciblée ; TCM : taux de contrôle de la maladie

Tableau 3. Efficacité du traitement 1 dans la population avec une AMC

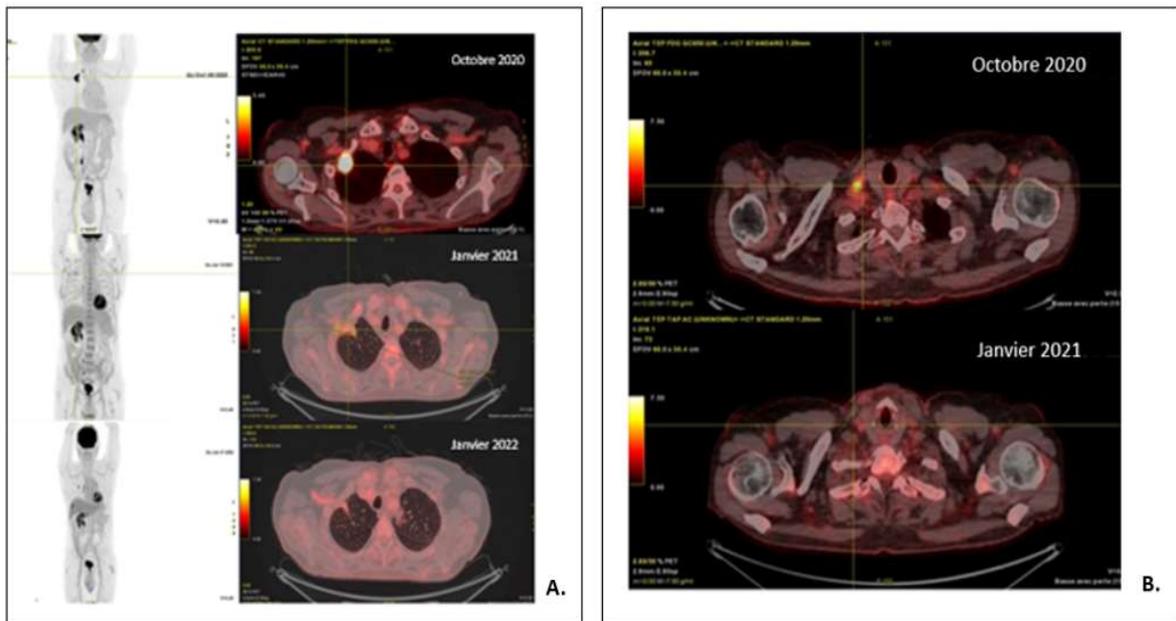


Figure 5. Evaluation par TEP-TDM sous anti-HER2 d'un carcinome urothélial papillaire des voies excrétrices métastatique en réponse partielle

A : Coupe transversale thoracique centrée sur le nodule pulmonaire

B : Coupe transversale thoracique centrée sur atteinte ganglionnaire

IV/ DISCUSSION

Cette étude rétrospective monocentrique est une étude de vie réelle sur la pertinence du séquençage moléculaire en routine intégré à une RCP dédiée pour des cancers solides hors broncho-pulmonaires. Ces séquençages moléculaires à panel large, réalisés en dehors de recommandations officielles, ont non seulement permis de décrire des profils moléculaires tumoraux mais surtout, pour 14% des patients, d'obtenir un contrôle de la maladie sous une thérapie ciblée pour laquelle la RCP a facilité l'accès.

Notre population se caractérise par un bon état général malgré un stade métastatique et une médiane de 2 lignes de traitements, superposable à une large étude monocentrique rétrospective allemande²⁰ ou encore à l'essai multicentrique prospectif EXOMA²¹. Ces caractéristiques sont cohérentes avec d'autres études sur le profilage génomique^{15;20-25} où parfois les patients sont même plus lourdement pré-traités^{15,25}. La prédominance dans notre cohorte des cancers mammaires, digestifs et gynécologiques est comparable à la littérature^{15;20-25}; en revanche, le recrutement élevé de mélanomes (près de 17%) est une spécificité de notre population, cohérent avec le recrutement de notre centre. Nous avons exclus les cancers broncho-pulmonaires et pour autant, notre population reste relativement superposable à celles d'autres études dans lesquelles la proportion des cancers pulmonaires est faible²⁰⁻²⁴.

Avec les avancées technologiques et pharmaceutiques, l'engouement pour la médecine de précision est de plus en plus marqué ces dernières années. De nombreuses études évaluent sur de larges cohortes, la pertinence d'un traitement systémique fondé sur une AMC avec l'idée de s'affranchir des classifications histologiques standards^{15,20-24} mais surtout, d'offrir une ligne thérapeutique supplémentaire aux patients en vue d'améliorer leur pronostic.

L'essai français ProfilER²² est un programme de dépistage moléculaire prospectif et multicentrique incluant 2579 patients suivis pour un cancer solide ou hématologique avancé ou métastatique (1% de lymphome). Parmi les 1980 profils moléculaires de patients distincts, une AMC était retrouvée dans 40% des cas, en priorité dans les cancers mammaires, digestifs et gynécologiques, motivant une recommandation de traitement adapté pour 27% des patients (699/2579). Seuls 8% des patients bénéficiaient finalement d'un traitement adapté au profil moléculaire avec un TCM avoisinant 3% de la population totale.

Compte tenu de ce bénéfice clinique limité, les auteurs n'encourageaient pas cette stratégie en pratique courante, la réservant aux essais cliniques prospectifs.

Notre taux d'AMC (62%) est plus élevé que dans l'essai ProfilER et que dans notre revue de la littérature où il oscille entre 37% et 49 %^{15,20-25}. Cette différence peut s'expliquer par un taux plus important de

mélanomes et le recours au test FoundationOne CDx sur biopsie liquide (51%) qui n'est pas le standard dans d'autres études^{15,25}. En effet, malgré une sensibilité plus faible²⁶⁻²⁷, la biopsie liquide reflète mieux l'hétérogénéité moléculaire tumorale²⁸ et le test FoundationOne Liquid CDx offre une analyse d'un panel de gènes plus important (324 gènes)²⁹. L'accès à ce test dans notre centre d'étude est une volonté de faciliter le screening pour des essais de phase précoce.

Notre taux d'AMC est d'autant plus intéressant que :

- notre définition d'AMC était restrictive, concernant uniquement des altérations monogéniques sans inclure les scores génomiques (HRD ou TMB élevé ou statut MSI) ce qui n'est pas toujours le cas dans d'autres études^{20,30} ;
- il est transposable en pratique clinique car issu d'une étude en condition de vie réelle : les analyses ont été réalisées par des techniques de séquençage moléculaires applicables en routine contrairement à ceux de l'étude EXOMA²¹ issus du Whole Exome Sequencing (taux d'AMC de 75 %).

Dans notre cohorte, les AMC étaient le plus fréquemment retrouvées dans les cancers mammaires et gynécologiques et dans les mélanomes, en cohérence avec d'autres études^{22,24}.

Les efforts déployés pour détecter des AMC en pratique courante ou par le biais de programme de dépistage moléculaire sont incontestables, et pourtant, le taux de patients qui initient une thérapie ciblée reste faible. En Allemagne, une étude rétrospective monocentrique²⁰ a rapporté les données moléculaires de 488 patients présentés en RCP de biologie moléculaire. Près de 54,1% de la population a eu un traitement proposé et adapté à l'analyse moléculaire mais seuls 15,5 % l'ont initié.

Notre taux de recommandation de thérapies ciblées (58%) est similaire à celui de l'étude allemande. En revanche, notre taux d'introduction de thérapie ciblée est plus élevé (32%). Il est possible que l'activité soutenue de recherche clinique de notre centre, notamment en phase précoce, ait facilité l'accès à ces thérapies ciblées mais il est également possible que notre population ait mieux été sélectionnée : parmi nos recommandations de traitements, seules 11 % n'étaient pas suivies pour cause d'altération de l'état général contre 30% dans l'étude allemande. Ce résultat est un motif récurrent de non administration de la thérapie ciblée et suggère la nécessité de mieux sélectionner la population bénéficiant d'un NGS.

De plus, l'association défavorable dans notre étude entre un délai court « date du NGS - date d'introduction de la thérapie ciblée » et le décès conforte l'hypothèse que le NGS est probablement souvent réalisé en dernier recours, chez des patients dont l'état général précaire ne permet pas d'initier ou de tolérer une éventuelle thérapie ciblée.

Ainsi, nous soutenons l'idée que le séquençage moléculaire ne semble pas être bénéfique pour les patients fragiles et qu'il est nécessaire de l'anticiper dans le parcours de soin du patient métastatique en oncologie afin de lui permettre d'initier une thérapie ciblée.

L'essai américain de phase II, NCI-MATCH²⁵, large cohorte de 5954 patients, met en évidence les difficultés d'accès aux thérapies ciblées dans les essais cliniques : parmi les 37% de patients avec une AMC, seuls 18% remplissaient les critères d'éligibilité pour bénéficier de la thérapie ciblée. En France, nous sommes aussi confrontés aux critères exigeants des essais cliniques mais nous avons un accès plus faciles aux thérapies ciblées grâce à leur remboursement et à des programmes d'accès précoce facilités.

Ainsi, trois raisons principales sont avancées au regard de nos résultats et limitent l'introduction d'une thérapie ciblée adaptée au séquençage moléculaire :

- L'absence de progression (7/28 patients dans notre étude)²⁰ qui témoigne d'un certain effort des oncologues d'anticiper les traitements dans un contexte où le manque d'options thérapeutiques est patent ;
- Le choix d'un autre traitement (11/28)^{15,21-23} motivé soit par des preuves robustes dans la littérature d'un traitement validé soit par l'accès limité des thérapies ciblées hors AMM, en ATU, dans le cadre d'essai clinique ;
- L'altération ou modification de l'état général (6/28)^{15,20-24}.

Notre taux d'initiation de thérapie ciblée (32%), bien que plus élevé par rapport à notre revue de la littérature (27%²⁴, 23%¹⁵, environ 16%^{20,21,23} voire 8%²²) reste faible par rapport à notre population avec une AMC (60%).

Des résultats favorables d'un bénéfice clinique d'une thérapie ciblée sont démontrés par certaines études^{15,20,24,30} dont MOSCATO¹⁵ avec l'amélioration pour un petit groupe de patients de sa propre survie sous thérapie ciblée. Néanmoins, d'autres études²¹ telles que SHIVA³¹, seul essai multicentrique randomisé, ne retrouvent pas ce bénéfice ce qui est cohérent avec notre étude.

Seulement 14% de notre population a obtenu un contrôle de la maladie sous une thérapie ciblée : le séquençage moléculaire n'est bénéfique que pour un petit sous-ensemble de patients, conformément aux études MOSCATO¹⁵ (14,4%) et ProfiLER²²(4%), et à l'étude allemande²⁰ (7%).

Par ailleurs, 58% de nos patients ont bénéficié d'un autre traitement systémique après progression sous thérapie ciblée : recevoir une thérapie ciblée adaptée au profil moléculaire ne constituerait donc pas une perte de chance ce que retrouve l'étude MAST³².

Dans notre étude, la prescription d'un anti BRAF pour un carcinome papillaire de la thyroïde et d'un double blocage anti HER2 pour un carcinome urothélial papillaire des voies urinaires excrétrices

ont permis une réponse partielle. Or de tels traitements dont l'intérêt est encore débattu³³⁻³⁵ n'auraient pas été prescrits sans les résultats d'un NGS.

D'autres exemples de patients en impasse thérapeutique avec un bénéfice clinique d'une thérapie ciblée prescrite après NGS se retrouvent dans la littérature³⁶⁻⁴² pour des histologies variées dont celui d'un carcinome urothélial en réponse complète sous un anti HER2³⁶.

Ces réponses majeures sous thérapie ciblée doivent nous inciter autant que possible à poursuivre ces dépistages moléculaires en routine pour tous les cancers.

Concernant le cancer du sein, le NGS semble être différemment employé selon le sous-type histologique. En effet, le cancer du sein triple négatif représente 15 % des cancers du sein en France⁴³ or il représentait près de 30% des cancers du sein de notre population. Cet effort particulier des cliniciens à vouloir identifier des AMC dans ce type de cancer particulièrement agressif, de moins bon pronostic et pour lequel les options thérapeutiques sont faibles se retrouve dans la littérature⁴⁴.

Cependant, le faible taux d'AMC observé dans les cancers du sein triple négatif interroge sur la pertinence du NGS dans cette pathologie. Notre taux de mutations activatrices de PI3KCA dans cette population (14%) est certes plus faible comparé à la littérature (32%)⁴⁴, mais les résultats plutôt décevants⁴⁵⁻⁴⁶ de thérapie ciblant la voie PI3KCA/AKT/mTOR, pourtant fréquentes^{44,47} dans ce sous-type de cancer particulièrement hétérogène⁴⁸ n'encouragent pas la prescription de NGS pour le cancer du sein triple négatif.

Le cancer de la prostate ne représentait que 3% de notre effectif discuté en RCP de biologie moléculaire ce qui est comparable à d'autres études où les taux avoisinent au mieux 5%²². Cependant, la prévalence des mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN (20%), notamment BRCA2 et ATM dans le cancer de la prostate métastatique⁴⁹ et l'intérêt des PARPi en cas de mutations des gènes de réparation de l'ADN (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2 entre autre) observé dans plusieurs études^{50,51}, devraient inciter les professionnels à prescrire un NGS. Une étude rétrospective récemment publiée⁵² encourage d'ailleurs la réalisation d'un NGS en routine pour les cancers de prostate résistants à la castration métastatiques associée à une discussion systématique en RCP de biologie moléculaire.

Les patients présentant une AMC avaient reçu de façon statistiquement significative moins de lignes de traitements par chimiothérapie que le groupe sans AMC. Ceci pourrait témoigner de la volonté du clinicien de présenter rapidement le dossier d'un patient avec AMC en RCP de biologie moléculaire en vue de valider une thérapie ciblée.

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit d'une part d'une étude rétrospective avec les biais et les limites inhérents à ce mode de recueil de données. D'autre part, notre cohorte était très hétérogène sur le plan histologique puisque seuls les cancers broncho-pulmonaires étaient exclus et cette hétérogénéité tumorale a pu constituer une source de confusion dans l'interprétation des analyses. Néanmoins, nos critères d'inclusion étaient volontairement peu restreints en vue de fournir une représentation fidèle du séquençage moléculaire haut débit en condition de vie réelle. De plus, l'absence de différence significative de SSP s'explique en partie par un manque de puissance compte tenu d'un faible effectif et l'absence de traitement dans le cadre d'essai de phase précoce. Enfin, les recommandations de traitements étaient parfois fondées sur des analyses moléculaires d'échantillons tumoraux relativement anciens ne reflétant donc pas forcément les mutations acquises par pression sélective d'autres traitements.

En somme, une majorité des patients ne tirent pas profit d'un séquençage moléculaire en routine. Toutefois, nous constatons un bénéfice clinique et en survie pour une petite proportion de patients même lourdement pré-traités et en échappement thérapeutique grâce à des thérapies ciblées adaptées au profil moléculaire.

Ces résultats parfois spectaculaires encouragent une telle stratégie thérapeutique. Il semble préférable de réaliser le NGS relativement tôt dans le parcours du patient métastatique (après la première ligne métastatique) et de l'intégrer systématiquement à une discussion en RCP de biologie moléculaire.

Néanmoins, à l'heure actuelle, la question des patients relevant d'un test NGS demeure et est sous-tendue par des considérations financières. Malgré des recommandations récentes de l'ESMO¹⁶, le financement des analyses moléculaires constitue le principal frein pour les établissements de santé français quant à leur réalisation. Leur financement relève d'un dispositif mis en place en 2015 par la Direction générale de l'offre de soins laissant une part financière non négligeable à la charge des établissements prescripteurs contraints parfois de limiter voire de ne pas proposer la prescription des tests⁵³. Cette problématique économique engendre des inégalités d'accès aux soins dont les conséquences thérapeutiques constituent une perte de chances thérapeutiques pour le patient posant un véritable problème éthique.

Cette problématique de santé publique est partiellement enrayerée par la participation à des essais bioguidés qui permettent l'accès à des séquençages moléculaires mais aussi par la mise en place de plateformes de séquençage à très haut débit telles que AURAGEN dans le cadre du plan France génomique 2025⁵⁴ et de programmes nationaux comme le programme AcSé. Les essais de ce

programme permettent des screening moléculaires en vue d'un accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe.

L'efficience d'un NGS dépend finalement de l'accès aux thérapies ciblées qu'il convient de faciliter en vue d'augmenter le nombre de patients bénéficiaires. Des progrès ont déjà eu lieu avec l'accès des thérapies en ATU et en accès compassionnel mais l'accent doit être mis sur la participation aux essais bioguidés et programmes nationaux. Le taux similaire au nôtre de contrôle de la maladie des patients sous thérapie ciblée de l'essai MOSCATO¹⁵ malgré un plus faible taux d'administration de thérapies ciblées l'atteste : la majeure partie des patients bénéficiait de thérapies ciblées de dernière génération dans le cadre d'essais de phase I ou II or il est établi que seules les thérapies qui atteignent la cible avec une bioactivité élevée peuvent améliorer les résultats.

Ainsi, la généralisation en pratique courante de la médecine de précision nécessite d'accélérer l'accès aux NGS et aux thérapies ciblées hors AMM.

V/ CONCLUSION

Le séquençage moléculaire à haut débit en routine apporte un bénéfice pour un petit ensemble de patients suivis pour un cancer solide autre que broncho-pulmonaire avec parfois des réponses radiologiques spectaculaires.

Cette approche, y compris chez les patients qui n'en tirent pas de bénéfice, n'est pas délétère concernant la suite thérapeutique. Elle nécessite une discussion en RCP dédiée afin d'optimiser l'interprétation du résultat du NGS et de faciliter l'accès aux thérapies ciblées via des essais bioguidés ou des programmes d'accès précoce.

Dans le futur, les RCP de biologie moléculaire pourront être amenées à évoluer en intégrant des données issues du transcriptome et de l'épigénome pour mieux identifier les patients qui pourront tirer un bénéfice net. Les signatures moléculaires devenant de plus en plus complexes, de nouveaux outils émergent, issus de l'intelligence artificielle, et seront déterminants à l'avenir.

Notre étude est cohérente avec d'autres essais de dépistage moléculaire internationaux ou français comme l'essai MOSCATO mais avec l'avantage de refléter la pertinence du séquençage dans des conditions de vie réelle.

VI/ ANNEXE

Anomalie moléculaire	Effectif total N = 30 (%)	Thérapies ciblées administrées
PIK3CA	7 (23%)	Everolimus, Everolimus/Exemestane, Everolimus/Fulvestrant, Alpelisib
BRAF	4 (13%)	Cetuximab/Encorafenib, Dabrafenib/Trametinib
PTEN	3 (10%)	Everolimus, Everolimus/Exemestane, Everolimus/Tamoxifène
BRCA2	3 (10%)	Talazoparib, Olaparib
CDKN2A loss, mut	2 (7%)	Abémaciclib
Mutation ERBB2	2 (7%)	Tucatinib/Herceptine/Xeloda, Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab
KIT	2 (7%)	Imatinib
EGFR	2 (7%)	Osimertinib, Mobocertinib
HRAS	1 (3%)	Tipifarnib
MAP2K1	1 (3%)	Trametinib
NRAS	1 (3%)	Trametinib
Amplification ERBB2	1 (3%)	Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab
TSC1	1 (3%)	Everolimus/Exemestane

Tableau 2 : Thérapies ciblées administrées

BIBLIOGRAPHIE

1. Stratton, Michael R., Peter J. Campbell, et P. Andrew Futreal. « The cancer genome ». *Nature* 458, n° 7239 (9 avril 2009): 719-24.
2. Hahn, William C., et Robert A. Weinberg. « Rules for Making Human Tumor Cells ». *New England Journal of Medicine* 347, n° 20 (14 novembre 2002): 1593-1603.
3. Vogelstein, Bert, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou, Luis A. Diaz, et Kenneth W. Kinzler. « Cancer Genome Landscapes ». *Science (New York, N.Y.)* 339, n° 6127 (29 mars 2013): 1546-58.
4. Morganti, Stefania, Paolo Tarantino, Emanuela Ferraro, Paolo D'Amico, Bruno Achutti Duso, et Giuseppe Curigliano. « Next Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Cancer ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1168 (2019): 9-30.
5. Ulahannan, D., M. B. Kovac, P. J. Mulholland, J.-B. Cazier, et I. Tomlinson. « Technical and Implementation Issues in Using Next-Generation Sequencing of Cancers in Clinical Practice ». *British Journal of Cancer* 109, n° 4 (20 août 2013): 827-35.
6. Pon, Julia R., et Marco A. Marra. « Driver and Passenger Mutations in Cancer ». *Annual Review of Pathology* 10 (2015): 25-50.
7. Berger, Michael F., et Elaine R. Mardis. « The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine ». *Nature reviews. Clinical oncology* 15, n° 6 (juin 2018): 353-65.
8. Baldacci, S., C. Mascaux, et A. Cortot. « Oncogénèse Pulmonaire: Comprendre Les Addictions Oncogéniques et Les Résistances ». *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités* 11, n° 3 (octobre 2019): 184-92.
9. Joensuu, H., P. J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala, L. C. Andersson, P. Tervahartiala, D. Tuveson, S. Silberman, et al. « Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor ». *The New England Journal of Medicine* 344, n° 14 (5 avril 2001): 1052-56.
10. Slamon, Dennis J., Brian Leyland-Jones, Steven Shak, Hank Fuchs, Virginia Paton, Alex Bajamonde, Thomas Fleming, et al. « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 ». *New England Journal of Medicine* 344, n° 11 (15 mars 2001): 783-92.
11. Bang, Yung-Jue, Eric Van Cutsem, Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, et al. « Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal

- Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial ». *The Lancet* 376, n° 9742 (août 2010): 687-97.
12. Chapman, Paul B., Axel Hauschild, Caroline Robert, John B. Haanen, Paolo Ascierto, James Larkin, Reinhard Dummer, et al. « Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation ». *The New England Journal of Medicine* 364, n° 26 (30 juin 2011): 2507-16.
 13. Barlesi, Fabrice, Julien Mazieres, Jean-Philippe Merlio, Didier Debievre, Jean Mosser, Hervé Lena, L'Houcine Ouafik, et al. « Routine Molecular Profiling of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a 1-Year Nationwide Programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) ». *Lancet (London, England)* 387, n° 10026 (2 avril 2016): 1415-26.
 14. Couraud, Pr Sébastien. « Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique », 2021, 75.
 15. Massard, Christophe, Stefan Michiels, Charles Ferté, Marie-Cécile Le Deley, Ludovic Lacroix, Antoine Hollebecque, Loic Verlingue, et al. « High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial ». *Cancer Discovery* 7, n° 6 (juin 2017): 586-95.
 16. Mosele, F., J. Remon, J. Mateo, C. B. Westphalen, F. Barlesi, M. P. Lolkema, N. Normanno, 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 ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 31, n° 11 (novembre 2020): 1491-1505.
 17. Mateo, J., D. Chakravarty, R. Dienstmann, S. Jezdic, A. Gonzalez-Perez, N. Lopez-Bigas, C. K. Y. Ng, et al. « A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29, n° 9 (1 septembre 2018): 1895-1902.
 18. Haar, Joris van de, Louisa Hoes, et Emile Voest. « Advancing molecular tumour boards: highly needed to maximise the impact of precision medicine ». *ESMO Open* 4, n° 2 (20 avril 2019): e000516.
 19. Chakravarty, Debyani, Jianjiong Gao, Sarah M. Phillips, Ritika Kundra, Hongxin Zhang, Jiaojiao Wang, Julia E. Rudolph, et al. « OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base ». *JCO Precision Oncology* 2017 (juillet 2017).
 20. Hoefflin, Rouven, Adriana Lazarou, Maria Elena Hess, Meike Reiser, Julius Wehrle, Patrick Metzger, Anna Verena Frey, et al. « Transitioning the Molecular Tumor Board from Proof of

- Concept to Clinical Routine: A German Single-Center Analysis ». *Cancers* 13, n° 5 (8 mars 2021): 1151.
21. Réda, Manon, Corentin Richard, Aurelie Bertaut, Julie Niogret, Thomas Collot, Jean David Fumet, Julie Blanc, et al. « Implementation and Use of Whole Exome Sequencing for Metastatic Solid Cancer ». *EBioMedicine* 51 (janvier 2020): 102624.
 22. Trédan, O., Q. Wang, D. Pissaloux, P. Cassier, A. de la Fouchardière, J. Fayette, F. Desseigne, et al. « Molecular Screening Program to Select Molecular-Based Recommended Therapies for Metastatic Cancer Patients: Analysis from the ProfILER Trial ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30, n° 5 (1 mai 2019): 757-65.
 23. Taghizadeh, Hossein, Matthias Unseld, Martina Spalt, Robert M. Mader, Leonhard Müllauer, Thorsten Fueterer, Markus Raderer, et al. « Targeted Therapy Recommendations for Therapy Refractory Solid Tumors-Data from the Real-World Precision Medicine Platform MONDTI ». *Journal of Personalized Medicine* 10, n° 4 (23 octobre 2020): E188.
 24. Tsimberidou, Apostolia-Maria, Nancy G. Iskander, David S. Hong, Jennifer J. Wheler, Gerald S. Falchook, Siqing Fu, Sarina Piha-Paul, et al. « Personalized Medicine in a Phase I Clinical Trials Program: The MD Anderson Cancer Center Initiative ». *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18, n° 22 (15 novembre 2012): 6373-83.
 25. Flaherty, Keith T., Robert J. Gray, Alice P. Chen, Shuli Li, Lisa M. McShane, David Patton, Stanley R. Hamilton, et al. « Molecular Landscape and Actionable Alterations in a Genomically Guided Cancer Clinical Trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) ». *Journal of Clinical Oncology* 38, n° 33 (20 novembre 2020): 3883-94.
 26. Basse, Clémence, Claire Morel, Marie Alt, Marie Paule Sablin, Coralie Franck, Gaëlle Pierron, Céline Callens, et al. « Relevance of a Molecular Tumour Board (MTB) for Patients' Enrolment in Clinical Trials: Experience of the Institut Curie ». *ESMO Open* 3, n° 3 (2018): e000339.
 27. Russano, Marco, Andrea Napolitano, Giulia Ribelli, Michele Iuliani, Sonia Simonetti, Fabrizio Citarella, Francesco Pantano, et al. « Liquid Biopsy and Tumor Heterogeneity in Metastatic Solid Tumors: The Potentiality of Blood Samples ». *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR* 39, n° 1 (27 mai 2020): 95.
 28. Martins, Ivana, Ilda Patrícia Ribeiro, Joana Jorge, Ana Cristina Gonçalves, Ana Bela Sarmento-Ribeiro, Joana Barbosa Melo, et Isabel Marques Carreira. « Liquid Biopsies: Applications for Cancer Diagnosis and Monitoring ». *Genes* 12, n° 3 (27 février 2021): 349.
 29. Woodhouse, Ryan, Meijuan Li, Jason Hughes, David Delfosse, Joel Skoletsy, Pei Ma, Wei Meng, 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* 15, n° 9 (2020): e0237802.
30. Bertucci, François, Anthony Gonçalves, Arnaud Guille, José Adelaïde, Séverine Garnier, Nadine Carbuccia, Emilien Billon, et al. « Prospective High-Throughput Genome Profiling of Advanced Cancers: Results of the PERMED-01 Clinical Trial ». *Genome Medicine* 13, n° 1 (18 mai 2021): 87.
31. Le Tourneau, Christophe, Jean-Pierre Delord, Anthony Gonçalves, Céline Gavoille, Coraline Dubot, Nicolas Isambert, Mario Campone, 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 ». *The Lancet. Oncology* 16, n° 13 (octobre 2015): 1324-34.
32. Gambardella, Valentina, Pasquale Lombardi, Juan Antonio Carbonell-Asins, Noelia Tarazona, Juan Miguel Cejalvo, Inés González-Barrallo, Jorge Martín-Arana, et al. « Molecular Profiling of Advanced Solid Tumours. The Impact of Experimental Molecular-Matched Therapies on Cancer Patient Outcomes in Early-Phase Trials: The MAST Study ». *British Journal of Cancer* 125, n° 9 (octobre 2021): 1261-69.
33. Shah, Manisha H., Lai Wei, Lori J. Wirth, Gregory A. Daniels, Jonas A. De Souza, Cynthia Dawn Timmers, Jennifer L. Sexton, et al. « Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. » *Journal of Clinical Oncology* 35, n° 15_suppl (20 mai 2017): 6022-6022.
34. Hainsworth, John D., Funda Meric-Bernstam, Charles Swanton, Herbert Hurwitz, David R. Spigel, Christopher Sweeney, Howard A. Burris, et al. « Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study ». *Journal of Clinical Oncology* 36, n° 6 (20 février 2018): 536-42.
35. Oudard, Stéphane, Stéphane Culine, Yann Vano, François Goldwasser, Christine Théodore, Thierry Nguyen, Eric Voog, et al. « Multicentre Randomised Phase II Trial of Gemcitabine+platinum, with or without Trastuzumab, in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Overexpressing Her2 ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51, n° 1 (janvier 2015): 45-54.
36. Jiang, Qi, Mi-Xue Xie, et Xiao-Chen Zhang. « Complete response to trastuzumab and chemotherapy in recurrent urothelial bladder carcinoma with HER2 gene amplification: A case report ». *World Journal of Clinical Cases* 8, n° 3 (6 février 2020): 594-99.
37. Heregger, R., F. Huemer, G. Hutarew, S. Hecht, L. Cheveresan, D. Kotzot, E. Schamschula, et al. « Sustained Response to Brigatinib in a Patient with Refractory Metastatic Pheochromocytoma

- Harboring R1192P Anaplastic Lymphoma Kinase Mutation: A Case Report from the Austrian Group Medical Tumor Therapy next-Generation Sequencing Registry and Discussion of the Literature ». *ESMO Open* 6, n° 4 (août 2021): 100233.
38. Domen, Andreas, Carl VAN Paesschen, Karen Zwaenepoel, Suzan Lambin, Patrick Pauwels, Marika Rasschaert, Eva Segelov, Marc Peeters, et Hans Prenen. « Excellent Response to MEK Inhibition in an AGK-BRAF Gene Fusion Driven Carcinoma: Case Report and Literature Review ». *Anticancer Research* 42, n° 1 (janvier 2022): 373-79.
39. Chen, Qinglian, Chunfeng Xie, Kunliang Feng, Haijun Huang, Chengming Xiong, Tengjiao Lin, Wenjing Wang, Mian Xu, Xianwei Yang, et Chong Zhong. « Response to Crizotinib in a Patient with MET-Amplified Hepatocellular Carcinoma ». *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology* 51, n° 11 (novembre 2021): 1164-69.
40. Sabbatino, Francesco, Luigi Liguori, Umberto Malapelle, Francesca Schiavi, Vincenzo Tortora, Valeria Conti, Amelia Filippelli, Giampaolo Tortora, Cristina R. Ferrone, et Stefano Pepe. « Case Report: BAP1 Mutation and RAD21 Amplification as Predictive Biomarkers to PARP Inhibitor in Metastatic Intrahepatic Cholangiocarcinoma ». *Frontiers in Oncology* 10 (2020): 567289.
41. Forschner, Andrea, Tobias Sinnberg, Gabi Mroz, Christopher Schroeder, Christian Philipp Reinert, Sergios Gatidis, Michael Bitzer, et al. « Case Report: Combined CDK4/6 and MEK Inhibition in Refractory CDKN2A and NRAS Mutant Melanoma ». *Frontiers in Oncology* 11 (2021): 643156.
42. Jiao, Xiao-Dong, Ke Liu, Mingyan Xu, Guanzhen Yu, Danni Liu, Tanxiao Huang, Bao-Dong Qin, et al. « Metastatic Low-Grade Sarcoma with CARS-ALK Fusion Dramatically Responded to Multiple ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: A Case Report with Comprehensive Genomic Analysis ». *The Oncologist* 26, n° 4 (avril 2021): e524-29.
43. Haute Autorité de Santé. « Cancer du sein triple négatif : la HAS autorise le Trodelvy en accès précoce ». Consulté le 2 mai 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284628/fr/cancer-du-sein-triple-negatif-la-has-autorise-le-trodelvy-en-acces-precoce.
44. Sturgill, Emma G., Amanda Misch, Rebecca Lachs, Carissa C. Jones, Dan Schlauch, Suzanne F. Jones, Mythili Shastry, et al. « Next-Generation Sequencing of Patients With Breast Cancer in Community Oncology Clinics ». *JCO Precision Oncology* 5 (novembre 2021): 1297-1311.
45. Dent, Rebecca, Mafalda Oliveira, Steven J. Isakoff, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, Antoinette R. Tan, et al. « Final Results of the Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Phase 2 LOTUS Trial of First-Line Ipatasertib plus Paclitaxel for Inoperable Locally Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 189, n° 2 (septembre 2021): 377-86

46. Schmid, Peter, Jacinta Abraham, Stephen Chan, Duncan Wheatley, Adrian Murray Brunt, Gia Nemsadze, Richard D. Baird, et al. « Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38, n° 5 (10 février 2020): 423-33.
47. Zhao, Shen, Wen-Jia Zuo, Zhi-Ming Shao, et Yi-Zhou Jiang. « Molecular Subtypes and Precision Treatment of Triple-Negative Breast Cancer ». *Annals of Translational Medicine* 8, n° 7 (avril 2020): 499. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.194>.
48. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67. 10.1172/JCI45014
49. Mohler, James L., Emmanuel S. Antonarakis, Andrew J. Armstrong, Anthony V. D'Amico, Brian J. Davis, Tanya Dorff, James A. Eastham, et al. « Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ». *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 17, n° 5 (1 mai 2019): 479-505.
50. Smith, Matthew R., Howard I. Scher, Shahneen Sandhu, Eleni Efstathiou, Primo N. Lara, Evan Y. Yu, Daniel J. George, et al. « Niraparib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA Repair Gene Defects (GALAHAD): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 23, n° 3 (mars 2022): 362-73.
51. Bono, Johann S. de, Niven Mehra, Giorgio V. Scagliotti, Elena Castro, Tanya Dorff, Adam Stirling, Arnulf Stenzl, et al. « Talazoparib Monotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with DNA Repair Alterations (TALAPRO-1): An Open-Label, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 22, n° 9 (septembre 2021): 1250-64.
52. Slootbeek, Peter H. J., Iris S. H. Kloots, Minke Smits, Inge M. van Oort, Winald R. Gerritsen, Jack A. Schalken, Marjolijn J. L. Ligtenberg, et al. « Impact of molecular tumour board discussion on targeted therapy allocation in advanced prostate cancer ». *British Journal of Cancer* 126, no 6 (1 avril 2022): 907-16
53. « Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) - Ministère des Solidarités et de la Santé ». Consulté le 2 mai 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>.
54. « Plan France Médecine Génomique 2025 – PFMG 2025 ». Consulté le 2 mai 2022. <https://pfm2025.aviesan.fr/>.

“ 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. ”

