



HAL
open science

Évaluation du rôle pronostique des mutations somatiques des gènes de la famille FGFR chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial métastatique

Ludovic Bastide

► **To cite this version:**

Ludovic Bastide. Évaluation du rôle pronostique des mutations somatiques des gènes de la famille FGFR chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial métastatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03828394

HAL Id: dumas-03828394

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03828394v1>

Submitted on 25 Oct 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.

**Evaluation du rôle pronostique des mutations somatiques des gènes de la
famille FGFR chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial
métastatique**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2022

Par Monsieur Ludovic BASTIDE

Né le 28 juin 1993 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DUFFAUD Florence	Président
Monsieur le Docteur DEVILLE Jean-Laurent	Directeur
Monsieur le Professeur BOISSIER Romain	Assesseur
Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	Assesseur
Madame le Docteur GRAVIS Gwenaëlle	Assesseur

**Evaluation du rôle pronostique des mutations somatiques des gènes de la
famille FGFR chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial
métastatique**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 19 Octobre 2022

Par Monsieur Ludovic BASTIDE

Né le 28 juin 1993 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DUFFAUD Florence	Président
Monsieur le Docteur DEVILLE Jean-Laurent	Directeur
Monsieur le Professeur BOISSIER Romain	Assesseur
Monsieur le Professeur DANIEL Laurent	Assesseur
Madame le Docteur GRAVIS Gwenaëlle	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 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	DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René	DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre	DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard	DONNET Vincent
	AQUARON Robert	DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime	DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert	DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre	ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola	FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel	FAVRE Roger
	BAILLE Yves	FIECHI Marius
	BARDOT Jacques	FARNARIER Georges
	BARDOT André	FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre	FONTES Michel
	BERGOIN Maurice	FRANCES Yves
	BERLAND Yvon	FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique	FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis	GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul	GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie	GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond	GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre	GARCIN Michel
	BLANC Bernard	GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis	GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard	GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre	GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri	GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean	GOUDARD Alain
	BORY Michel	GOUIN François
	BOTTA Alain	GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle	GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon	GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin	GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles	GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie	HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges	HASSOUN Jacques
	BRICOT René	HEIM Marc
	BRUNET Christian	HOUEL Jean
	BUREAU Henri	HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean	JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice	JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy	JOUVE Paulette
	CAU Pierre	JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel	JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert	KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis	KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel	KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick	LACHARD Jean
	CHOUX Maurice	LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François	LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel	LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert	LEGRE Régis
	COMBALBERT André	LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard	LOUCHET Edmond

PROFESSEURS HONORAIRES

CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DELARQUE Alain
DESSEIN Alain

LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
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
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
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
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORAIRES

THIRION Xavier

THOMASSIN Jean-Marc

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

EMERITAT

M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021
2021		
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
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	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

EMERITAT

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

MM. les Professeurs P. MUSTACCHI (U.S.A.)

J.G. MC LEOD (Australie)

J. PORTER (U.S.A.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

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

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. 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	CHIARONI Jacques
ALBANESE Jacques	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUTS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIELLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominic	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHIERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

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

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS
HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROBERT Thomas
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SECQ Véronique
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SOLER Raphael
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TOMASINI Pascale
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VENTON Geoffroy
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad

BARBACARU/PERLES T. A.

BERLAND Caroline

BOYER Sylvie

COLSON Sébastien

DEGIOANNI/SALLE

Anna

DESNUES Benoît

MARANINCHI Marie

MERHEJ/CHAUVEAU Vicky

MINVIELLE/DEVICTOR

Bénédicte

POGGI Marjorie

POUGET Benoît

RUEL Jérôme

THOLLON Lionel

THIRION Sylvie

VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques

FIERLING Thomas

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE
 CONFERENCES DES UNIVERSITES –PRATICIENS HOSPITALI
 PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
 UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

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) (60^{ème} section)

ADALIAN Pascal (PR)
 DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 POUGET Benoît (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
---	---

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)

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

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

ALBANESE Jacques
(PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-
PH) LEONE Marc (PU-
PH) MICHEL Fabrice
(PU-PH) VELLY
Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ
Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah
Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine
(MCU-PH)

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)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandre

ANGLAIS 11

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDICINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

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

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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 Eriç (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

DEHARO Pierre (MCU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (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)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU-PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 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)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (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)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (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)

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)

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU 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)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
4601**

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

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

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

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

DEVILLIER ~~Ravnier~~ (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA ~~Manal~~ (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 47031

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/LEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-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)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR, Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

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) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphane (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (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)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

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)
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

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

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

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

COZE Carole (MCU-PH)

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903
--

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

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

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

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE
--

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

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)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

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

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur DUFFAUD, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, qui m'a accueillie dans son service comme interne, qui a accepté que je sois le premier Docteur Junior d'Oncologie Médicale de Marseille, dans son service à nouveau, au cours de l'année qui vient. Je suis honoré de votre confiance, je tâcherai d'en être digne.

A Monsieur le Professeur BOISSIER et Monsieur le Professeur DANIEL, je suis honoré que vous ayez accepté d'être assesseurs au sein de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur GRAVIS, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en tant qu'assesseur. Je vous remercie également, lors de mes deux stages à l'IPC, de m'avoir appris la rigueur nécessaire à notre métier, et pour votre disponibilité face à certaines prises en charge compliquées.

A Monsieur le Docteur DEVILLE, qui a accepté la charge d'être mon directeur de thèse, qui m'a permis de trouver ce sujet, qui m'a guidé et aidé tout au long des deux années qui viennent de s'écouler. A toi Jean-Laurent, que j'ai eu la chance d'avoir comme chef lors de mon stage de 4^{ème} semestre dans le service du Professeur DUFFAUD, dont l'aide et la gentillesse furent précieuses, et qui a véritablement su susciter mon intérêt pour cette branche de notre spécialité, l'onco-urologie, merci pour tout.

A Monsieur le Pr VIENS, directeur de notre DES d'Oncologie.

A Monsieur le Professeur Goncalves, je vous remercie pour ce que j'ai appris lors de mes deux stages effectués dans les services de votre département d'Oncologie Médicale, à l'IPC.

A Monsieur le Dr POUREL, et aux médecins de l'équipe de radiothérapie de l'Institut Ste Catherine d'Avignon, qui m'ont accueilli tout jeune interne de premier semestre, qui ont accepté que je les suive dans leurs consultations, qui ont fait preuve de bienveillance et de sympathie à mon égard, je vous remercie. A Paul et Ionel, mes deux premiers co-internes bien que venus d'horizons plus lointains, vous avez été de chouettes rencontres. Paul, il me semble que ta vie est bien remplie (et bien réussie !) entre ton boulot et surtout ta famille, mais je suis disponible quand tu veux pour qu'on reprenne notre débat sur Napoléon autour d'un verre (en

Belgique ?). Ionel, nous nous sommes perdus de vue depuis, mais j'espère que tout se passe bien pour toi et ta famille.

A Madame le Dr MADROSZYK, et aux médecins de l'OM2, Delphine, Renaud et Audrey. C'est lors de ce stage que j'ai fait mes premiers pas dans un service d'hospitalisation conventionnelle. J'y ai appris énormément de choses ; de la théorie bien sûr, mais surtout le dévouement et le don de soi envers nos patients, les discussions difficiles, les remises en question. Et aussi, merci pour votre patience envers l'interne un peu... remuant que j'étais ! Quant à la bande des co-internes... je crois qu'on s'était bien trouvés ! Merci à Julie d'avoir su préserver nos estomacs d'une faim trop intense (sous peine de se retrouver l'épaule farcie de coups de poings, « Hé, on va manger, dis ! ») ; à Matthieu d'avoir éteint notre soif avec persévérance, calme et application (« Morrisson ? ») ; à Alexandre, d'avoir subi les coups de poings de Julie, et les kidnappings de Matthieu à ma place. Merci enfin, à Tiane pour l'aide et le piment apportés à ce stage, et à Sève pour ta douceur, ton sourire, et le nombre de fois où tu m'as permis de venir râler tranquillement dans ton bureau.

A Monsieur le Professeur BARLESI, et Monsieur le Professeur GREILLIER, dans le service desquels je fis mon 3^{ème} semestre, et aux médecins de l'équipe de l'Hôpital Nord. Un stage intense, mais terriblement formateur. A Arnaud, notre super chef de clinique, franchement, j'ai arrêté de compter le nombre de fois où je ne m'en serais pas sorti si tu n'avais pas été là. Et surtout, merci à mes co-internes, Elisabeth, Fanny, Lucile, Camille et Jules. On a parfois galéré, ça n'a pas été facile tous les jours, mais on s'est serré les coudes, on a rigolé, et on y est arrivés. On a même eu droit à un mois de rab ! Je crois qu'on peut être fiers de ne pas avoir jeté ce fichu téléphone par la fenêtre.

A Madame Le Professeur DUFFAUD et à toute l'équipe médicale du service d'Oncologie de la Timone, merci énormément pour ces 5 mois (maudit Covid !) passés avec vous, ça a été un plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés ! Merci à l'internat de la Timone, ses délicieux repas en barquette, sa piscine et surtout son terrain de pétanque. Merci à Elise et Thomas, pour tous ces bons moments avec vous, dans et hors du service ! Vous êtes bien plus que des chefs. Quant aux co-internes... quelle fine équipe ! Clémi, qui arrose les patients d'immunothérapie comme on arrose des plantes, dans la joie et la bonne humeur ; Inès, qui a remporté le titre de râleur en chef (respect !) ; Alice, ton grand sourire, tes capacités à garder tous les secrets ; enfin, Alexandre, encore toi ! Même ici, je ne reconnaitrai pas publiquement que tu as remporté plus de parties de pétanque que moi.

A Monsieur le Professeur COSTELLO et aux médecins du service d'Hématologie de la Conception, Cédric, Laure, Vadim, Geoffroy et Julien. Un stage malheureusement perturbé par la pandémie, mais vous avez toujours essayé de nous apprendre le maximum de choses. A Amel et nos débats dans le bureau d'HDJ (demandez-lui comment on prononce « pneu » et vous verrez), à Louison et sa gestion du souffle à vélo, à Lucie et aux pauses avec toi sur la terrasse, à Flora qui nous maudissait parce que on faisait rentrer l'air froid dans le bureau. Aux repas partagés sur le toit-terrasse, aux repas et aux moments partagés au-dehors. A cette solidarité dans les unités Covid. Merci, les amies.

Aux Docteurs GUERIN et VICIER, ou plutôt, à vous Mathilde et Cécile, et à toi Joséphine, pour ces six mois passés en Onco-Med 4 ! Où j'ai eu le plaisir de retrouver Tiane (et de l'entendre râler) et Sève (qui m'écoutait râler). A Elsa, ma super co-interne, toute seule à devoir me supporter, rude tâche s'il en est ! Tu es quelqu'un d'unique : je n'ai encore rencontré personne d'autre qui ait une telle passion pour le café au lait.

A nouveau, merci au Dr POUREL, et cette fois merci à l'équipe d'Oncologie Médicale de Sainte Catherine ! Avec évidemment une mention toute particulière pour Magali, Valérie, Elise (qui avait cru se débarrasser de moi en venant à Avignon... raté !) et Latifa, mes chefs de l'hôpital de semaine. Mon passage chez vous m'a fait énormément de bien. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir confié des tâches de « grand », et de votre soutien dans les moments plus compliqués. Et également, mention spéciale à l'équipe des infirmières (+ Aymeric, évidemment !) du Sud 1 pour votre accueil, travailler avec vous a été un grand plaisir.

A Monsieur le Professeur CHINOT et à toute l'équipe du service de Neuro-Oncologie de la Timone, Maryline, Gregorio, Emeline et Vincent, chez qui je suis en stage au moment de rédiger cette thèse. C'est donc chez vous que je finis ces 8 semestres, avant de débiter ce fameux Docteur Junior... Au moment d'écrire ces lignes, il me reste encore quelques temps à faire chez vous, mais déjà, je peux dire que vous m'aurez appris beaucoup et fait découvrir une spécialité que je ne connaissais pas ! Ainsi que de belles personnes. A Elsa, qui à nouveau partage ce semestre avec moi, tu fais partie de ces personnes sur lesquelles on peut compter. Et qui est même capable de boire du café noir quand il n'y a plus de dosette de Régilait. Merci de m'avoir suivi dans ce stage !

A Clément, Louis, Camille, Franck, Camille, Ludwig. Le noyau dur, le cœur, le sang de la vigne. Mes amis depuis si longtemps. Parfois un quart de siècle ! Combien d'heures passées sur la colline du Vieux Village, à vélo dans la garrigue, dans une piscine, chez les uns et les autres,

ou à l'ombre des platanes de la place des Corps Saints, et tout le reste ! On a tous suivi des trajectoires différentes, vous êtes tous partis, à un moment où un autre, vers d'autres contrées ; moi, je suis resté, en bon régional de l'étape. Mais vous ne m'avez jamais vraiment quitté. Depuis, certains sont revenus, ou se sont rapprochés. Les autres, vous revenez souvent, heureusement ! Il paraît que certaines amitiés sont indéfectibles ; je pense ne pas me tromper en affirmant que la nôtre fait partie de celles-là. Malheureusement (ou plutôt l'inverse : heureusement !), je n'ai pas la place ici pour écrire un roman, sinon vous savez que je le ferais, et ce serait une belle histoire d'amitié et de copains. Prenez soin de vous, comme vous l'avez fait avec moi. Et si besoin, n'hésitez surtout pas. Merci pour tout.

A Arnaud et Marina, ça en fait du chemin aussi, pas vrai ? Mais mine de rien on ne s'est pas lâchés. Bon, certes, à Nîmes c'était plus facile que maintenant que vous avez décidé d'aller crapahuter là-haut dans les montagnes (enfin, surtout Arnaud), mais ce n'est pas près de s'arrêter ! Et puis vous me connaissez, pour me faire grimper chez vous, pas besoin de beaucoup d'arguments, il suffit d'utiliser les bons. Ou de chatouiller ma susceptibilité, comme Arnaud sait si bien le faire. Et surtout... quand j'ai eu besoin de soutien, j'ai aussi pu compter sur vous. Merci !

A la bande des Rochefortaises, Juliette, Lucile, Clémentine, le trio infernal, invincibles lors des parties de carte après que vous ayez réinventé toutes les règles ! A Guilhem, maître verrier, maître cuistot, maître à parler, qui complète parfaitement le trio précédent, permettant ainsi la tenue d'assemblées au coup de fourchette de qualité ! Et à tous ces moments partagés autour d'une table, ainsi que nos débats parfois enflammés !

A Yoann, le premier que j'ai rencontré en arrivant à la prépa à Nîmes. A Fabien, que j'ai rencontré un peu après (tu étais en retard). Franchement les gars, une PACES comme ça avec vous, c'était du régal. Mais alors deux ! C'était vraiment parfait. Bon, sauf les roustes que vous me mettiez à la belote. Ou à la coinche. Ou au rami. Enfin si, ça aussi, c'était du plaisir. Et après la PACES, ça a été du plaisir aussi. Avec quelques moments d'héroïsme : le Cadu-lama (« On y va Yoann ? » « On y va ! » ... « Cours ! Cours ! Mais t'es en tongues ? » « Pas grave ! »), les manades, un certain anniversaire à Robiac (« T'es un frère, Fab' »)... Fabien, on s'est un peu perdu de vue là, va falloir y remédier. Quant à toi mon Yoann... bah on n'a jamais été aussi proches qu'à Marseille, n'est-ce pas !

A Thibaud B., compagnon depuis la PACES, les bancs de l'amphi résonnent encore de ta douce voix. Merci pour tous ces moments ensemble, ta culture et ton humour.

Aux presque colocs de la Rue Dorée, des amis précieux, tant de bons moments passés avec vous, que de repas partagés, de ferias, de soirées, de raclées sur la console ! La famille, quoi. Fallait suivre le rythme ! Julien, merci pour ta gentillesse, ta motivation à toute épreuve, ton schnaps, je ne crois pas avoir jamais autant dépensé en bouffe dans un supermarché qu'avec toi ; Charlotte, qui acceptait qu'on squatte ton canapé tant que tu pouvais regarder les Marseillais, si heureuse de nous faire profiter de tes talents culinaires dans la chaleur des tropiques en plein hiver (et en plein été d'ailleurs), surtout, qui nous supportait presque au quotidien – franchement, je ne sais pas comment tu as fait ! Enfin Neel, tu as atteint une certaine perfection dans un art qui t'est propre : celui d'être déjanté. Ta porte était toujours ouverte (ce qui explique probablement que ton appartement était toujours squatté...), ton fauteuil rouge et ta terrasse toujours accueillants, ta cuisine fut bien rentabilisée !

A Lilia, pour ton sourire et ton esprit de compétition, les taquineries et ton amour pour les plats en tranches ; et à Pauline C., pour ta gentillesse, ta candeur, et les fins de soirées imprévues chez toi.

A Justine et Clément, pour votre bonne humeur, votre entrain, votre convivialité qui fait chaud au cœur, et vos capacités d'organisation légendaires capables de transformer un repas anodin en aventure épique.

A Jean, pour ton intelligence, ta franchise, ton goût pour les plaisirs de la table et de la conversation.

A Laura, pour ton incroyable détermination et tes aventures improbables ; Sophie, pour ton énergie et ta rock'n'roll attitude (même si tu n'écoutes pas de rock) ; Maxime, pour tes capacités de survie démesurées. Les copains de la sous-colle (mais pas que !), nous formions une équipe d'une efficacité redoutable, à n'en pas douter.

A tous les copains de la fac de Nîmes, que je n'ai pas pu citer ici ! Il y aurait tant de choses à dire sur toutes ces années passées à vos côtés, je suis si heureux de vous avoir rencontrés. Evidemment on a dû se séparer, mais je n'ai aucune crainte, nous nous retrouverons toujours ! A très vite !

A Olivier, Léo, Florent, Maxime et Tom. Des camarades francs et honnêtes, de joyeux lurons, des athlètes du lever de coude. Des inventeurs-nés aussi, j'attends avec impatience la V2 pour tenir compagnie à la V1 qui moisit au fond du jardin.

A ma 106 et ma 206, petits anges partis trop tôt. Vous aurez été les compagnes de bien de mes aventures.

A mes co-internes de promotion ! Elisabeth, ton dynamisme, tes capacités d'adaptation et de résilience, ton emploi du temps de ministre ; Marine, qui a décidé d'explorer d'autres horizons de notre métier ; et bien sûr Alexandre, mon frère d'armes depuis quatre ans (je pourrais aussi dire « mon rival », mais comme tu l'as déjà utilisé pour parler de moi dans ta thèse, pas question de l'employer), la dream team (d'après Jean-Laurent), le binôme insupportable (d'après Elise), tu m'as écouté lors de mes moments de doute, tu m'as dissuadé de tout plaquer pour partir élever des chèvres dans le Larzac, tu m'as poussé à progresser toujours ; quant au reste, ma foi... je crois t'en avoir longuement fait part il y a peu de temps.

A Mireille, ma tante, avec qui j'ai toujours gardé un lien particulier. Tu es une personne remarquable de courage et de persévérance. Désormais, c'est avec ton rire et ton sourire que je souhaite que nous traversions les prochaines années.

A mes grands-parents, Papy et Grany, sans qui ma vie aurait sûrement été bien différente. Papy, tu as assumé un rôle qui n'était pas le tien. Tu m'as appris l'honnêteté, le travail, la persévérance. Grany, je regrette ta conversation, empreinte d'une culture infinie. Tu m'as éclairé, tu m'as transmis ce goût pour les lettres, la littérature, l'histoire. Je suis sûr que là-haut, dans les étoiles, tu rayannes de la finesse de ton esprit. J'espère vous avoir rendu un peu de ce que m'avez donné, en vous rendant fiers de moi.

A ma mère, qui m'a élevé, protégé, toi qui as tant sacrifié pour que ton fils ait la vie qu'il a aujourd'hui. Rien n'a été oublié. Je sais ce que je te dois, d'où je viens, où je vais, à qui je le dois. Il y a des situations où les mots sont insuffisants pour décrire les sentiments. Alors, je me contenterai de te dire merci, merci pour tout, du fond du cœur.

A Hélène, ma compagne, qui se tient à mes côtés depuis toutes ces années, dans les moments de joie comme les jours de peine. Je souhaite t'apporter autant de bonheur que tu le mérites, et embellir ta vie comme tu embellis la mienne. Nous avons tant de projets à accomplir ; puissions-nous avoir le temps de tous les réaliser, en marchant ensemble, per aspera, ad astra : par ces chemins ardu, jusqu'aux étoiles. Je t'aime.

SOMMAIRE

I) Introduction

1) Généralités

- a. Bases anatomiques et histologiques des carcinomes de l'appareil excréteur
- b. Les TVNIM
- c. Les TVNIM
- d. Spécificités des TVES-IM
- e. Circonstances de découverte
- f. Facteurs de risques connus des tumeurs de l'appareil excréteur urinaire

2) Les voies excrétrices urinaires

- a. Définition de l'appareil excréteur urinaire
- b. Histologie et caractérisation immunohistochimique de l'appareil urinaire
- c. Altérations moléculaires retrouvées au cours de la carcinogénèse urothéliale
- d. Rôles des gènes de la famille FGFR
- e. Focus sur FGFR3 dans les carcinomes urothéliaux
- f. Les thérapies ciblées anti-FGFR

3) Rationnel de l'étude

II) Méthode

- a. Méthode de recueil des données
- b. Analyses statistiques
- c. Définitions
- d. Critères d'inclusion et d'exclusion
- e. Précisions concernant les analyses en sous-groupes et les analyses exploratoires

III) Résultats (tableaux présentés en Annexe)

- a. Caractéristiques des patients
- b. Survie globale médiane (OSm)
- c. Survie sans progression en première (PFS1) et deuxième ligne (PFS2)
- d. Autres facteurs pronostiques
- e. Survie sans métastase (SSM)
- f. Survie globale en fonction du statut métastatique lors de diagnostic de TVIM/TVES-IM

IV) Discussion

V) Conclusion

Annexe

Bibliographie

I) Introduction

1) Généralités

a. Bases anatomiques et histologiques des carcinomes de l'appareil excréteur

Le carcinome urothélial représente > 90% des cas des tumeurs de l'appareil excréteur, parmi lequel on retrouve des variants histologiques rares : sarcomatoïdes, micropapillaires, microcytique (1)... Les autres principaux sous-types histologiques retrouvés dans les

carcinomes de l'appareil excréteur comprennent des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes et des carcinomes neuroendocrines, constituant 5 à 10 % des cas. Des contingents épidermoïdes, adénocarcinomateux ou neuroendocrines peuvent être associés aux carcinomes urothéliaux.

TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2018

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
Leukemia	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
Kidney	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)
Corpus uteri	382,069 (2.1)	89,929 (0.9)
Lip, oral cavity	354,864 (2.0)	177,384 (1.9)
Brain, nervous system	296,851 (1.6)	241,037 (2.5)
Ovary	295,414 (1.6)	184,799 (1.9)
Melanoma of skin	287,723 (1.6)	60,712 (0.6)
Gallbladder	219,420 (1.2)	165,087 (1.7)
Larynx	177,422 (1.0)	94,771 (1.0)

Principaux cancers en termes d'incidence et de décès dans le monde, Bray F. et al, *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA CANCER J CLIN 2018*

Le carcinome urothélial se développe à partir de l'urothélium (ou épithélium transitionnel) recouvrant l'ensemble des haut et bas appareils excréteurs : calices, pyélons, uretères, vessie, et urètre. La vessie est le principal organe atteint, avec > 90% des localisations primitives, les tumeurs des voies excrétrices supérieures (uretères, calices et pyélons) représentant quant à elle environ 5% des tumeurs primitives ; les tumeurs primitives de l'urètre sont des entités beaucoup plus rares (2).

Les carcinomes urothéliaux de vessie sont distingués entre tumeurs non infiltrant le muscle vésical (TVNIM) et tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM). Concernant les voies excrétrices supérieures, nous utiliserons dans la suite de ce manuscrit le terme « TVES » pour évoquer les carcinomes urothéliaux des voies excrétrices supérieures dans leur ensemble, et les termes « TVES-NIM »

et « TVES-IM » lorsqu'il sera nécessaire de distinguer les tumeurs non invasives des tumeurs invasives des TVES, dont la distinction est également basée sur l'invasion du muscle de la paroi des voies excrétrices supérieures, mais pour lesquelles il n'existe pas de terme spécifiquement consacré. Le système de stadification de référence des tumeurs de l'appareil excréteur est la classification TNM, qui distingue le stade d'invasion tumorale au niveau local (T), le statut ganglionnaire (N) et le stade métastatique (M). Il existe une classification TNM spécifique aux tumeurs de vessie et une autre spécifique des TVES, dont les dernières versions datent de 2017. Les TVNIM/TVES-NIM regroupent les stades Ta, Tis, T1, et les tumeurs dites « papillary urothelial neoplasms of low malignant potential », ou PUNLMP ; les tumeurs de stade $\geq T2$ correspondent aux TVIM/TVES-IM.

Le pronostic de la maladie est corrélé au stade et au degré de différenciation de ces tumeurs. Concernant les TVIM, la survie à 5 ans est d'environ 80% pour les stades $\leq pT2bN0M0$, baisse à 30% à 5 ans pour les stades $pT3N0M0$ et chute à moins de 5% à 5 ans en cas d'atteinte ganglionnaire ou métastatique (3).

b. Les TVNIM

Les TVNIM représentent 70% des cas au diagnostic de tumeur de vessie. Le principal enjeu de leur prise en charge repose sur leurs risques évolutifs, dont il existe deux grandes catégories : le risque de récurrence locale, et le risque de progression vers une forme infiltrant le muscle. Les 70% de TVNIM au diagnostic se divisent entre 50% de pTa, et 20% de tumeurs de stade T1 (3).

On distingue les différentes TVNIM selon leur risque de progression vers les formes infiltrantes (4) :

- Les formes de faible risque, correspondant au stade pTa de bas grade, unifocal, et sans antécédent de tumeur de vessie, dont le risque de décès spécifique à 10 ans est de 5 à 12% ;
- Les formes de risque intermédiaire, regroupant toutes les autres tumeurs de stade pTa de bas grade n'ayant aucun critère de risque élevé ou très élevé de récurrence ;
- Les tumeurs de haut risque, présentant au moins un des critères suivant : stade pT1, tumeur de haut grade, ou présence de CIS ; pour ces TVNIM, le risque de progression

à 5 ans est alors de 45 % et le risque de décès spécifique à 10 ans est de 36 % (3).

- Les tumeurs de très haut risque, qui regroupent l'ensemble des critères de haut risque précédents, ou qui présentent histologiquement un envahissement lymphovasculaire, un aspect non urothélial, un grade cellulaire élevé avec une impossibilité de résection complète ou une atteinte de l'urètre, ou une persistance après traitement de première ligne par BGC-thérapie.

Au total, 10 à 20% des TVNIM évolueront vers des formes infiltrantes.

c. Les TVIM

Les TVIM, ou carcinomes urothéliaux invasifs, sont le dixième cancer en termes d'incidence au niveau mondial, avec une population estimée de 549 000 nouveaux cas environ et approximativement 200 000 décès en 2018 (5). En Europe, il existe une prédominance dans les pays du Sud (Grèce, Espagne, Italie). En France en 2018, 13 074 nouveaux cas estimés de carcinomes urothéliaux invasifs de vessie et 5 335 décès en lien avec cette pathologie ont été recensés d'après les données de l'INVS, en faisant ainsi le second cancer urologique (après le cancer de prostate) et le classant au 4^{ème} rang en termes d'incidence et au 7^{ème} rang des décès (3% des décès) liés au cancer tous cancers confondus. L'incidence des tumeurs invasives de vessie est d'environ 14 cas/100 000 hommes/an et de 2,5 cas/100 000 femmes/an ; les tumeurs invasives des voies excrétrices supérieures (TVES) ont quant à elles une incidence estimée à 1/100 000 habitants/an (2).

Les carcinomes urothéliaux apparaissent généralement après l'âge de 60 ans, et concernent des hommes dans près de 80% des cas. Leur incidence est en augmentation d'environ 1% par an, avec une croissance plus importante chez les femmes que chez les hommes en raison de l'augmentation de la consommation de tabac constatée chez les premières. La tumeur envahit le muscle vésical (TVIM) dans environ 20 à 25% des cas au diagnostic (6), et environ 10% de ces TVIM sont métastatiques d'emblée.

d. Spécificités des TVES-IM

Les TVES sont d'apparition plus tardive, survenant généralement entre 70 et 90 ans, avec un rapport hommes/femmes d'environ 2 pour 1. Sur des données issues de l'analyse de pièces opératoires, le muscle est envahi dans environ 60% des cas au diagnostic (7), et 7% de ces tumeurs sont métastatiques d'emblée au diagnostic. La tumeur est pyélocalicielle dans 60% des cas, urétérale dans 30% des cas, et multifocale dans 10% des cas. L'estimation des récidives vésicales après traitement radical d'une TVES est entre 30 et 50% ; a contrario, l'incidence des TVES après traitement radical d'une tumeur vésicale est estimée entre 2 et 5% (8).

e. Circonstances de découverte

Une hématurie non douloureuse est le principal symptôme dans les tumeurs de l'appareil excréteur urinaire, et doit toujours faire l'objet d'une exploration. Les autres symptômes sont des signes fonctionnels urinaires classiques : pollakiurie, dysurie, urgenterie, infections urinaires à répétition.

D'autres signes cliniques apparaissent plus tardivement dans l'histoire de la maladie, en faveur de maladies évoluées : signes d'obstruction urétérale (douleurs, insuffisance rénale, pyélonéphrite aiguë), signes de compression pelvienne (œdème du/des membre(s) inférieur(s), phlébites), liés à une atteinte métastatique (altération de l'état général, douleurs osseuses, dyspnée...).

Les lésions volumineuses, classiquement de stade \geq T3-T4, peuvent être découvertes fortuitement au cours d'une imagerie réalisée pour d'autres raisons, de même que certaines lésions intraluminales urinaires de plus petit volume peuvent être découvertes lors de la réalisation d'une échographie des voies urinaires demandée pour un autre motif.

Enfin, ces lésions peuvent être dépistées spécifiquement en médecine du travail, chez des patients exposés à des cancérogènes professionnels.

f. Facteurs de risques connus des tumeurs de l'appareil excréteur urinaire

Le tabagisme constitue le principal facteur de risque commun aux tumeurs de l'appareil excréteur, avec l'exposition professionnelle aux amines aromatiques, aux hydrocarbures polycycliques et aux solvants chlorés.

La sédentarité, le syndrome métabolique (dont le diabète), et des apports hydriques supérieurs à 2L/jour ont été corrélés à une augmentation du risque de cancer de vessie (4). La bilharziose, parasitose provoquée par des vers du genre *Schistosoma*, est endémique dans les régions tropicales, concerne principalement sous sa forme urogénitale les pays d'Afrique de l'Est et du Moyen-Orient, et est un facteur de risque de carcinome épidermoïde de vessie. En France, la Corse constitue également une zone à risque de bilharziose urogénitale.

Les TVES présentent des facteurs de risque propres, notamment le syndrome de Lynch lié à des altérations des systèmes de réparation des mésappariements de l'ADN (les TVES concernent 5% des patients atteints, soit la troisième localisation la plus fréquente après les localisations colorectales et endométriales), l'exposition à l'acroléine (métabolite actif du cyclophosphamide), à l'acide aristolochique (retrouvé dans des préparations de pharmacie traditionnelle dans les Balkans ou en médecine chinoise, responsable également d'une néphropathie endémique dans ces régions), et à l'arsenic (« maladie du pied noir » à Taiwan, vascularite périphérique liée à une forte concentration d'arsenic dans l'eau). Les infections et inflammations chroniques, comme par exemple la maladie lithiasique, entraînent également un surrisque de TVES de types épidermoïdes et adénocarcinomeux (9).

2) Les voies excrétrices urinaires

a. Définition de l'appareil excréteur urinaire

Les voies excrétrices urinaires permettent l'évacuation de l'urine produite par les reins, en assurant son recueil, son stockage, et son émission dans le milieu extérieur.

Les tubes collecteurs rénaux de Bellini confluent pour former des tubes plus larges, les petits calices, au nombre d'une dizaine par rein. Ceux-ci confluent à leur tour au niveau du hile rénal en deux ou trois grands calices, qui fusionnent à leur tour pour créer le bassinnet, correspondant

à la partie haute de l'uretère, conduit permettant de relier le rein à la vessie. Enfin, l'urètre permet l'évacuation de l'urine contenue dans la vessie vers le milieu extérieur.

b. Histologie et caractérisation immunohistochimique de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire excréteur possède une structure commune depuis les calices jusqu'à l'urètre prostatique, avec des particularités selon la localisation : une muqueuse constituée d'un épithélium commun et spécifique, appelé urothélium, et d'un chorion fait de tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques ; une musculature, composée de faisceaux de cellules musculaires lisses obliques séparées par des travées conjonctives à orientation prédominante longitudinale en dedans et circulaire en dehors, avec au niveau de la vessie une musculature plexiforme avec des couches longitudinale interne, circulaire moyenne et longitudinale externe ; et une adventice faite de tissu conjonctif lâche avec des fibres de réticuline, des fibres nerveuses et de nombreux adipocytes. La partie distale de l'urètre possède une structure épithéliale différente non développée ici.

L'urothélium est un épithélium pseudo-stratifié polymorphe, formé d'un nombre variable d'assises cellulaires (2 à 3 au niveau des calices, 4 à 5 au niveau de l'uretère, et 6 à 9 au niveau de la vessie) mais qui possèdent toutes un prolongement basal atteignant la membrane basale. La forme des cellules évolue selon l'état de remplissage des voies urinaires, d'où le terme de polymorphe appliqué à cet épithélium. Celui-ci est composé de trois couches : des cellules basales, des cellules intermédiaires, et des cellules superficielles dites « en parapluie ». Les cellules basales sont de petites cellules cuboïdales et forment une couche cellulaire unique reposant sur la membrane basale. Les cellules intermédiaires constituent la majorité de l'épithélium, sont orientées perpendiculairement à la membrane basale, et présentent un cytoplasme clair et amphiphile avec un noyau ovale ou rond. Les cellules « en parapluie », enfin, sont parallèles à la membrane basale et recouvrent les cellules intermédiaires (d'où leur nom). Elles sont caractérisées par un cytoplasme large, éosinophile, avec un grand noyau rond, fréquemment bi voire multinucléé avec des nucléoles proéminents.

Au niveau immuno-histochimique (figure 1), l'urothélium présente de façon intense et homogène une expression de CK7, une molécule de bas poids moléculaire retrouvée dans de nombreux autres tissus épithéliaux (ainsi que leurs tumeurs associées). En revanche, CK5,

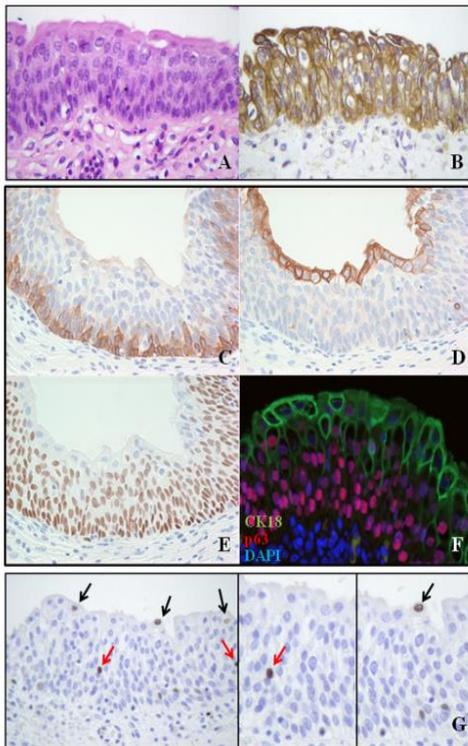


Fig. 2. Morphologic and immunohistochemical characterization of human normal urothelium. (A) Hematoxylin and eosin staining of normal human urothelium; (B) CK7 expression, as revealed by immunohistochemistry (IHC), is observed in all urothelial layers; (C)-(F) immunophenotypic characterization of urothelial cells by expression patterns of cytokeratins and p63: Basal/intermediate cells are characterized by the expression of HMWCK (C) and a p63-positive phenotype (E), while CK18 is expressed only by "umbrella" cells (D), (F); (G) Ki-67 expression, indicative of proliferative activity, is detected in both basal/intermediate (red arrows) and "umbrella" cells (black arrows). All microphotographs were taken at 400x magnification.

Figure 1. Caractérisation histologique et immunohistochimique de l'épithélium humain normal, *M. Castillo-Martin et al. / Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 28 (2010) 401–408*

CK10 et CK14 sont des molécules de haut poids moléculaire exclusivement retrouvées dans les cellules basales et intermédiaires de l'urothélium, tandis que CK18 et CK20 sont des molécules de bas poids moléculaire uniquement présentes dans les cellules « en parapluie ». Par ailleurs, les cellules basales et intermédiaires expriment les antigènes des groupes sanguins A et B matures, tandis que les cellules « en parapluie » expriment le déterminant du précurseur du système Lewis X, ainsi que l'uroplakine. Enfin, les cellules basales et intermédiaires expriment p63 (un homologue de p53), qui n'est jamais retrouvé dans les cellules « en parapluie ». Des arguments

supplémentaires issus d'analyses murines sur cellules embryonnaires suggèrent que si les cellules basales et intermédiaires sont issues de la même lignée cellulaire (les cellules intermédiaires correspondant à des cellules matures issues des cellules de la membrane basale), les cellules « en parapluie » semblent issues d'un processus de maturation différent. Toutefois, toutes les cellules urothéliales semblent provenir de la même lignée de cellules souches, de phénotype CD34+/CD45- (10).

c. Altérations moléculaires retrouvées au cours de la carcinogénèse urothéliale

Les TVNIM représentent donc la forme de présentation majoritaire des carcinomes urothéliaux de vessie au diagnostic. Parmi elles, on distinguait classiquement deux grandes entités clinicopathologiques et moléculaires, sur lesquelles reposait le modèle de la

Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux

Gènes	Données COSMIC [13]	Gui et al. Nat Genet 2011 [8]	Ross et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
FGFR3	46 %	9 %	11 %	12 %
PIK3CA	22 %	-	15 %	20 %
HRAS	7 %	10 %	5 %	5 %
KRAS	4 %	6 %	-	0 %
NRAS	1 %	-	-	2 %
AKT1	3 %	-	-	0 %
CTNNB1	2 %	-	-	2 %
EGFR	-	-	6 %	0 % (11 % ¹)
ERBB2	-	-	6 %	5 % (7 % ¹)
ERBB3	-	8 %	-	11 % (2 % ¹)
FGFR1	-	-	14 %	-
LAMA4	-	7 %	-	-
CCND1	-	-	14 %	0 %
CCND3	-	-	11 %	4 %
MDM2	-	-	11 %	0 %
MCL1	-	-	11 %	-
ERCC2	-	-	-	12 %
RXRA	-	-	-	9 %

¹taux d'amplifications focales décrites (précisé quand significativement différent du taux de mutations activatrices).

Figure 2. Principaux oncogènes décrits dans les carcinomes urothéliaux de vessie, Pignot G et al, *Altérations moléculaires au cours de la carcinogénèse urothéliale, Bulletin du cancer 2015*

carcinogénèse. La publication en 2014 des travaux du TCGA (12), initialement issus de plus de 10 000 cancers d'origine humaine divisés en 32 types principaux, a marqué une rupture dans la compréhension des caractéristiques moléculaires d'un grand nombre de tumeurs. Un projet spécifique appelé BLCA, focalisé sur les carcinomes urothéliaux, a permis de catégoriser ces pathologies en grandes familles basées sur leurs caractéristiques moléculaires. Cette première étude effectuée sur 131 cas de TVIM a été suivie en 2017 d'une seconde de plus grande ampleur (13), faite sur l'analyse de 412 cas de TVIM. Si l'étude de 2014 avait permis l'identification de mutations récurrentes au sein de 32 gènes, la seconde a quant à elle permis d'identifier 58 gènes

carcinogénèse urothéliale dans les années 2000 : les tumeurs de bas grades, toujours papillaires et superficielles (tumeurs Ta) ; et les tumeurs de haut grade représentées notamment par le carcinome in situ (CIS). De ce modèle découlaient deux grandes voies de carcinogénèse basées sur les altérations génétiques retrouvées dans ces différentes entités : la voie de l'hyperplasie papillaire pour les tumeurs de bas grade et non infiltrantes, caractérisée par des mutations prépondérantes des gènes HRAS et FGFR3 ; et la voie de la dysplasie et des tumeurs infiltrant le muscle marquée par des anomalies structurelles et fonctionnelles des gènes suppresseurs de tumeurs TP53 et/ou RB1, pour les tumeurs de haut grade (10,11). Les avancées dans les techniques de biologie moléculaire ont permis, au milieu des années 2010, de renouveler l'approche de la carcinogénèse urothéliale, en identifiant de nouveaux gènes et mécanismes dans la

présentant des mutations significatives, parmi lesquels 34 gènes n'avaient pas été identifiés dans la première étude. Ces multiples gènes étaient fréquemment impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la régulation de la chromatine, et les réseaux de signalisation cellulaire tyrosine-kinase dépendant. Parmi les altérations retrouvées, citons par exemple :

- Des pertes de fonctions de gènes suppresseurs de tumeur par délétions ou mutations inactivatrices, impliqués dans la régulation négative de la voie anti-apoptotique et de la prolifération cellulaire Akt/mTOR (TSC1...), dans la régulation du cycle cellulaire (TP53, RB1, CDKN2A, CDKN2B...), le remodelage de la chromatine (ARID1A), la régulation des mécanismes épigénétiques (ARID1A, KDM6A, MLL...), ainsi que de nouveaux gènes suppresseurs de tumeurs.
- Des mutations activatrices/gains de matériel sur des oncogènes (figure 2), qui désormais n'apparaissent plus comme des événements rares dans la pathogénèse des carcinomes urothéliaux : amplification de l'oncogène ERBB1 (codant pour EGFR), ERBB2 ou ERBB3 (codant pour des apparentés de l'EGFR), mutations de FGFR3 (cf ci-après), mutations de gènes impliqués dans la voie PI3K/AKT/mTOR (PIK3CA), de gènes régulant la sénescence cellulaire en régulant l'activité de la télomérase (TERT) ou la maintenance des télomères indépendamment de la télomérase (ATRX, 1% des cas), ainsi que de nouveaux oncogènes.
- Une instabilité microsatellitaire et des gènes de réparation et de mésappariements de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6) : il s'agit d'évènements rares dans la carcinogénèse urothéliale (< 5% des cancers de vessie), pouvant être retrouvés au niveau somatique ou germlinal dans le cadre de syndrome de Lynch (concernant surtout les TVES) avec une prédominance de mutations MSH2 (60%) et MLH1 (30%).
- Un rôle potentiel de certains virus dans la carcinogénèse vésicale, avec une expression virale retrouvée dans 7,3% des cas, impliquant certains virus HPV (HPV16, HPV45, HPV56, HPV6b) ou CMV/HHV5, avec, dans la majorité des cas, un mécanisme d'intégration du matériel génétique viral au sein du génome.
- Des altérations des mécanismes de mutation épigénétique : modification des histones avec des mutations de gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine (KDM6A, CREBBP, EP300, ARID1A), retrouvées dans presque 10% des cas ; méthylation de l'ADN, qui en temps normal régule négativement la transcription des gènes, avec une hyper- ou une hypométhylation (CDH1 codant pour la E-Cadhérine, RASSF1A, SOX9...) aberrante et semblant associée au stade tumoral et

au risque de progression tumorale.

- Des anomalies concernant les micro-ARNs (miARNs), de petits ARNs non codants de 21 à 24 nucléotides, impliqués dans la régulation de l'expression génique via des mécanismes d'inactivation épigénétique, dont les gènes codants sont localisés dans certaines régions montrant des translocations chromosomiques et/ou des délétions dans les tumeurs. Les miARNs peuvent ainsi se comporter comme gènes promoteurs ou suppresseurs de tumeurs.
- Des altérations de l'expression génétique : altérations de l'expression de gènes au niveau de l'ARN messenger (transcriptome) ou de l'expression des gènes au niveau allélique (protéome).

Ces travaux ont permis de définir cinq grands sous-types moléculaires de carcinomes urothéliaux de vessie, et ont été confirmés ou corroborés par des travaux ultérieurs (14,15) (figure 3):

- Le cluster « luminal-papillaire », avec de nombreuses tumeurs de morphologie papillaire (58% vs 20% dans les autres clusters moléculaires), de stade TNM moins important (de stade T2 dans 55% vs 23% des cas dans les autres clusters), avec un rôle dominant de FGFR3 qui est muté, amplifié, surexprimé ou présente des fusions FGFR3-TACC3 dans 44% des cas, d'une grande pureté et avec peu de carcinome in situ associé ; ces arguments semblent en faveur de TVIM issues initialement de TVNIM, et le fort taux de mutations FGFR suggèrent un intérêt de l'usage des thérapies ciblées de type inhibiteurs tyrosine-kinase anti-FGFR dans ce sous-groupe de patients, pour lequel la chimiothérapie semble par ailleurs montrer une moindre efficacité.
- Le cluster « luminal-infiltré » est caractérisé par une pureté inférieure, un infiltrat lymphocytaire important, une forte expression de signatures moléculaires géniques myo-fibroblastiques ou de muscles lisses, et est associé à des profils de chimiorésistance ; inversement, il présente une surexpression de certains marqueurs immuns et semble plus sensible aux immunothérapies de type anti-PD-L1.

- Le cluster « luminal » présente une surexpression de certaines uroplakines et de gènes impliqués dans la différenciation terminale des cellules « en parapluie » ; ceci suggère que ces cellules, issues initialement de cellules intermédiaires de l'urothélium, présentent un mécanisme transcriptionnel conduisant à l'expression de marqueurs de cellules « en parapluie » normales. Ce sous-groupe présente également de nombreuses mutations activatrices de FGFR3 et est associé à un profil de chimiosensibilité.

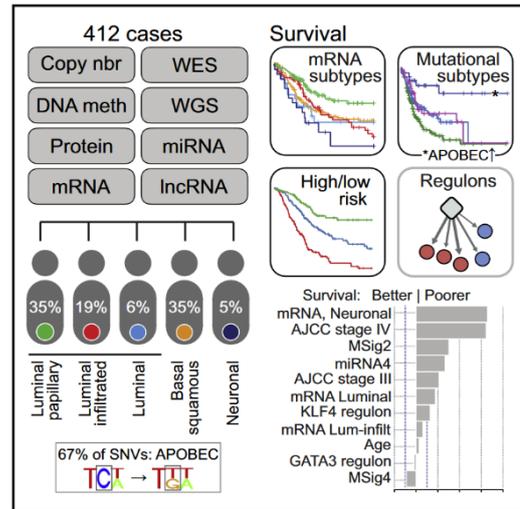


Figure 3. Profils mutationnels et leur valeur pronostique associée issus de l'analyse multiplateforme de 412 TIM, Robertson *et al*, *Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer*, Cell 2017

- Le cluster « squamo-basal », caractérisé par la surexpression de marqueurs des cellules basales et de cellules souches urothéliales, est enrichi en mutations de TP53 et présente une forte expression de gènes typiques des lésions de CIS ainsi qu'une pureté assez faible en rapport avec un infiltrat lymphocytaire conséquent ; ce sous-groupe présente également un fort taux d'expression de marqueurs immuns comme CTLA4 ou CD274 (PD-L1). Les cellules de ce cluster semblent donc provenir des cellules de la membrane basale et les lésions de CIS apparaissent comme leurs précurseurs. Ce sous-groupe pourrait s'avérer sensible aux traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie.
- Le cluster « neuronal » enfin, présentant un fort taux de marqueurs de différenciation neuronale, une perte de l'expression des protéines TP53 et Rb1, avec des mutations dans les gènes et une altération de la voie de signalisation associés à ce cluster ; il est associé au phénotype des carcinomes neuroendocrines, dont les taux de survie sont les plus faibles.

Ces découvertes, bien que parfois difficilement applicables en pratique clinique courante, ont permis la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et ont conduit à la réalisation de nombreux essais cliniques, bien qu'aucun ne se soit directement appuyé sur les résultats issus du TCGA BLCA.

d. Rôles des gènes de la famille FGFR

Les récepteurs FGFR sont des récepteurs protéiques (pFGFR) tyrosine-kinase de haute affinité, composé d'un domaine de liaison extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire. Ils sont codés chez les mammifères à partir de 4 gènes : FGFR1, FGFR2, FGFR3 et FGFR4. Un cinquième gène, FGFR3L, code pour une forme tronquée de récepteur FGFR ne comprenant pas de domaine intracellulaire. (16)

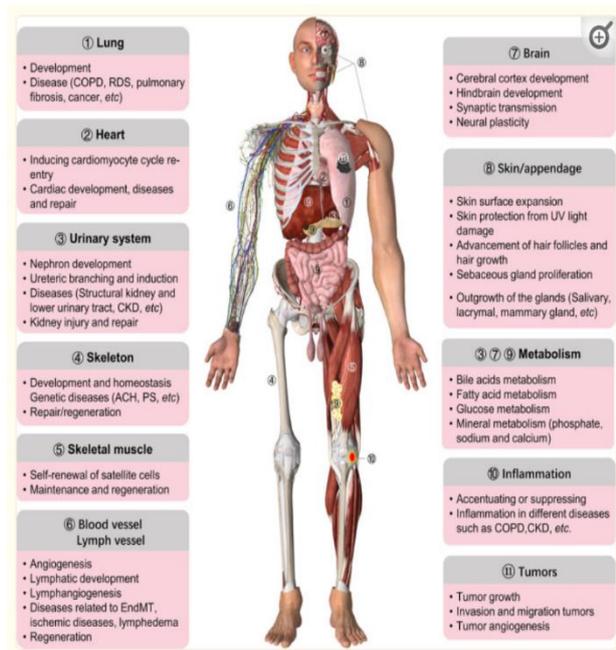


Figure 4. Principales implications de la voie FGF/FGFR dans le développement des organes, le métabolisme et les maladies associées, Xie Y. et al, in *Signal Transduc Target Ther*, Sept. 2020

La dimérisation des pFGFR est nécessaire à leur activation. Elle est permise par la liaison de leurs facteurs de croissance, les facteurs FGF, dont 22 sont décrits à l'heure actuelle, qui en se liant au domaine extracellulaire du récepteur entraînent un changement de conformation permettant la dimérisation du récepteur. Le domaine transmembranaire ancre le récepteur dans la membrane cellulaire et facilite la dimérisation, en association avec la région juxtamembranaire du domaine intracellulaire. L'autre partie du domaine intracellulaire (le domaine tyrosine-kinase)

est quant à elle impliquée dans la transmission du signal aux voies de signalisation intracellulaires associées.

Les pFGFR régulent un grand nombre de fonctions cellulaires, dont la différenciation, la survie, la migration et la survie cellulaires. Ils participent de ce fait au développement, à l'homéostasie et au métabolisme cellulaires de presque la totalité des tissus et organes : poumons, système urinaire, cœur, cerveau, vaisseaux sanguins et lymphatiques, squelette, muscles (figure 4) ...

Les dysfonctions du système FGF/FGFR sont retrouvées dans de nombreuses pathologies inflammatoires, des maladies rénales, des maladies congénitales, des dysmorphismes... ainsi que dans le développement de nombreux cancers, et notamment dans

les carcinomes urothéliaux, où elles jouent un rôle dans la régulation des voies Ras/Raf/MEK/Erk (une des voies cellulaires les plus impliqués dans le développement de nombreux cancers, via la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires et ayant un rôle pivot dans de nombreux réseaux de signalisation (17)), PI3K/Akt/mTOR (survie cellulaire, apoptose, régulation du cycle cellulaire, angiogenèse (18)) et STAT (prolifération, immunodépression, survie, invasion tumorales (19)).

e. Focus sur FGFR3 dans les carcinomes urothéliaux

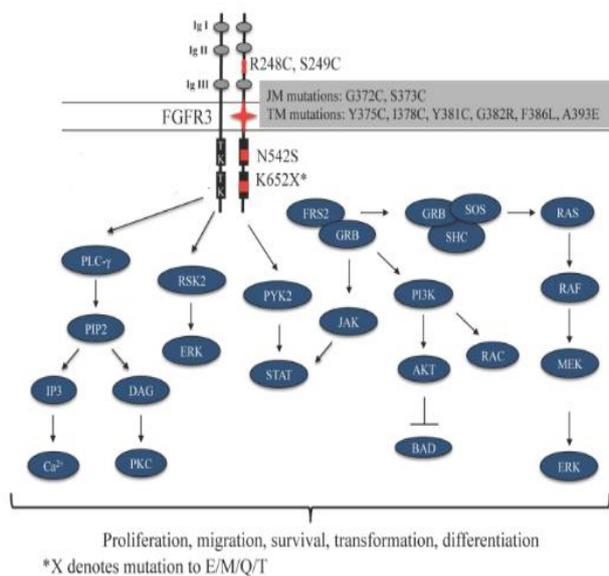


Figure 5. Implication de FGFR3 dans différentes voies de signalisation cellulaire et expression des mutations les plus fréquemment retrouvées

La protéine FGFR3 est donc impliquée dans de multiples voies de signalisation, et notamment des voies de différenciation, migration, survie et prolifération cellulaire (figure 5) jouant un rôle dans la carcinogénèse (20). Il s'agit d'une protéine tyrosine-kinase composée de trois domaines IgG-like extracellulaires, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intramembranaire « split kinase », codée à partir du gène du même nom. L'isoforme FGFR3b est exprimée dans les cellules épithéliales, tandis que l'isoforme

FGFR3c prédomine dans les cellules mésenchymateuses. On peut également noter l'existence d'une isoforme particulière de FGFR3b, caractérisée par une perte des exons 8-10, entraînant au contraire une régulation négative des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire ; cette isoforme est sous-exprimée dans les lignées cellulaires tumorales. Les mutations activatrices du gène éponyme FGFR3 sont retrouvées dans de nombreux cancers (glioblastomes, myélomes multiples, cholangiocarcinomes intrahépatiques...) dont les carcinomes urothéliaux.

Les mutations de FGFR3, dans le contexte des carcinomes urothéliaux, sont des mutations somatiques. La majorité de ces mutations a par ailleurs été retrouvée en tant que mutation germinale dans une pathologie osseuse constitutionnelle létale appelée dysplasie

thanatophore, ou prenatal skeletal dysplasia. La plupart des mutations activatrices concernent le domaine extracellulaire ou transmembranaire de la protéine, avec une prédominance de la mutation S249C (retrouvée > 50% des cas dans certaines études) qui entraîne une dimérisation stable du récepteur par la formation de ponts disulfures ou hydrogènes et donc son activation constitutionnelle. Cependant, toutes les mutations ne confèrent pas une sensibilité aux inhibiteurs de FGFR3 : par exemple, la mutation V555M, identifiée dans les myélomes multiples, entraîne une résistance à ces traitements ; elle n'a jamais été retrouvée à ce jour dans les carcinomes urothéliaux.

Des amplifications du gène ont également été décrites dans des formes invasives et/ou métastatiques de carcinomes urothéliaux, ainsi que des fusions géniques liées à des réarrangements chromosomiques. Par exemple, les fusions FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 et FGFR3-JAKMIP1 sont impliquées dans les voies de transformation et prolifération cellulaires en provoquant l'activation constitutionnelle de l'activité tyrosine-kinase du récepteur (figure 6). Ces fusions confèrent une sensibilité aux thérapies anti-FGFR3.

FGFR3 Amplification		Ovarian and urothelial cancers
Fusion	FGFR3-TACC3	Glioblastoma and lung cancer
	ETV6-FGFR3	Lymphoma
	t(4;14) (p16;q32)	Multiple myeloma
	FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-JAKMIP1, FGFR3-TACC3	Urothelial cancer
Mutation	R248C, S249C, G370C, Y373C, G380R, K650M	Gallbladder cancer
	R248C, S249C, G370C, K650E	Lung cancer
	R248C, Y373C, K650E/M	Multiple myeloma
	R248C, S249C, G370C, S371C, Y373C, N540S, K650E/M	Urothelial cancer

Des altérations de FGFR3 sont retrouvées dans environ 9 à 20% des cas dans les carcinomes urothéliaux invasifs de vessie selon les séries (12,13,21) et jusqu'à 45% des tumeurs invasives des voies excrétrices supérieures (22).

Inversement, elles sont beaucoup plus fréquemment retrouvées dans les TVNIM (jusqu'à 70% des tumeurs de vessie non infiltrantes) (21), principalement dans les tumeurs de bas grade. A nouveau, leur expression est

Figure 6. Principales mutations somatiques de FGFR3 retrouvées en pathologie oncologique, Xie Y. et al, in *Signal Transduc Target Ther*, Sept. 2020

supérieure dans les tumeurs non invasives des voies excrétrices supérieures, avec par exemple dans une étude une mutation retrouvée dans 35.6% des cas de tumeurs de haut grade (vs 21.6% des tumeurs de vessie de haut grade analysées), et même dans 22/23 tumeurs analysées parmi les tumeurs de bas grade des voies excrétrices supérieures (23). Par ailleurs, comme vu précédemment, son expression varie selon le sous-type du carcinome urothélial.

Cependant, si le rôle pronostique des mutations de FGFR3 au stade TVNIM a été largement étudié (24–26), avec des discordances de résultats selon les études mais une tendance nette à un impact positif sur la survie sans récurrence – voire la PFS ou l’OS à ce stade, il n’existe à ce jour à notre connaissance qu’une seule étude ayant évalué l’impact pronostique des mutations de la famille FGFR en général au stade métastatique (27). Cette étude monocentrique italienne, effectuée sur des patients traités en première ligne par chimiothérapie standard à base de sels de Platine, n’a pas permis de mettre en évidence un impact significatif sur la survie de la présence ou de l’absence de ces mutations à ce stade.

f. Les thérapies ciblées anti-FGFR

Depuis une dizaine d’années, de nombreux essais cliniques testant des thérapies ciblées anti-FGFR (figure 7). Ces thérapies regroupent, en fonction des essais, des inhibiteurs non sélectifs ou non sélectifs de la voie FGFR. Les inhibiteurs non-sélectifs (lenvatinib, ponatinib...) ont été les premiers à être développés, devant leur action sur de multiples récepteurs à activités tyrosine-kinase (VEGFR, PDGFR, FGFR...) ; cependant, si la possibilité d’atteindre de multiples cibles thérapeutiques pouvait entraîner en théorie une augmentation de l’efficacité anti-tumorale de ces molécules, elle s’est également traduite par une multiplication de leurs effets secondaires. De plus, leur faible activité biospécifique sur les récepteurs FGFR, et donc leur manque d’efficacité sur les tumeurs présentant des anomalies spécifiques de ces récepteurs, a finalement favorisé leur développement en tant qu’anti-angiogéniques et a conduit au développement d’inhibiteurs sélectifs des récepteurs FGFR.

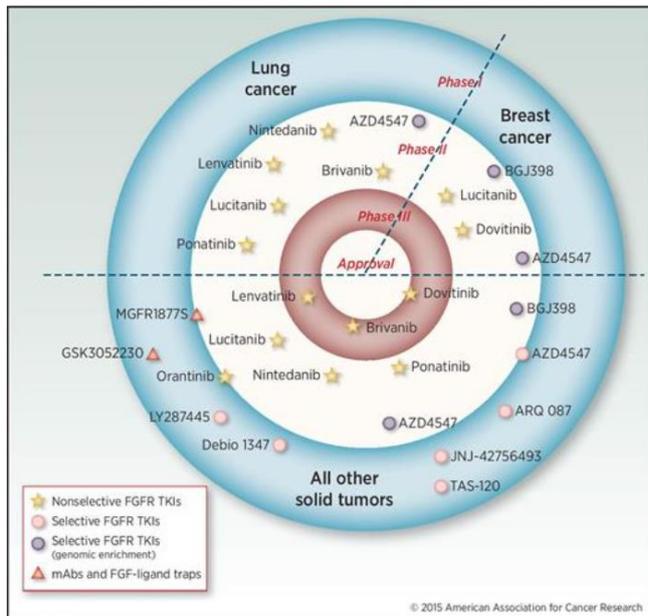


Figure 7. Essais thérapeutiques en cours en 2015 évaluant des anti-FGFR, Touati et al, *Targeting FGFR Signaling in Cancer*, In *Cancer Clinical Research*, Juin 2015

Parmi ceux-ci, l'essai ouvert de phase II BLC2001 (28), testant le JNJ 42756493, ou erdafitinib, un inhibiteur tyrosine-kinase pan-FGFR1/2/3/4, a été conduit sur 99 patients atteints de carcinomes urothéliaux localement avancés, métastatiques ou inopérables, présentant une altération génétique de FGFR2 ou 3, et ayant progressé après au moins une ligne de chimiothérapie ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Ces patients pouvaient également avoir reçu une ligne

d'immunothérapie. Parmi les patients inclus, 43% avait reçu au moins deux lignes de traitement, la plupart (79%) présentaient des métastases viscérales, et la moitié environ (53%) avaient une fonction rénale altérée (définie par une clairance < 60 mL/min). Le critère de jugement principal était le taux de réponse ; la survie globale (OS), la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la sécurité étant les principaux critères de jugement secondaires. Les résultats de l'essai ont montré un taux de réponse de 40% (3% de réponses complètes, 37% de réponses partielles ; figure 8), avec notamment dans le sous-groupe de patients (n=22) ayant reçu une immunothérapie antérieure un taux de réponse de 59% ; la PFS médiane était de 5,5 mois, et l'OS médiane de 13,8 mois. Des effets secondaires de grade 3 ont été reportés chez 46% des patients, principalement des hyponatrémies (11%), des stomatites (10%), une asthénie (7), des troubles oculaires (9% des patients, dont certains présentaient des décollements séreux de la rétine), des insuffisances rénales (9%) et des infections sévères (9%). Le profil de toxicité était cependant considéré comme acceptable et gérable, sans décès lié au traitement. Ces résultats ont ainsi permis l'obtention d'une ATU nominative pour l'erdafitinib dans les carcinomes urothéliaux localement avancés, métastatiques ou inopérables, présentant une altération génétique FGFR2 ou FGFR3, en progression pendant ou après sels de Platine et immunothérapie et non éligibles à un essai.

Les résultats de cet essai ont été confirmés par une étude évaluant la réponse et la sécurité de l'erdafitinib sur du long terme, chez les patients ayant participé à l'étude initiale et

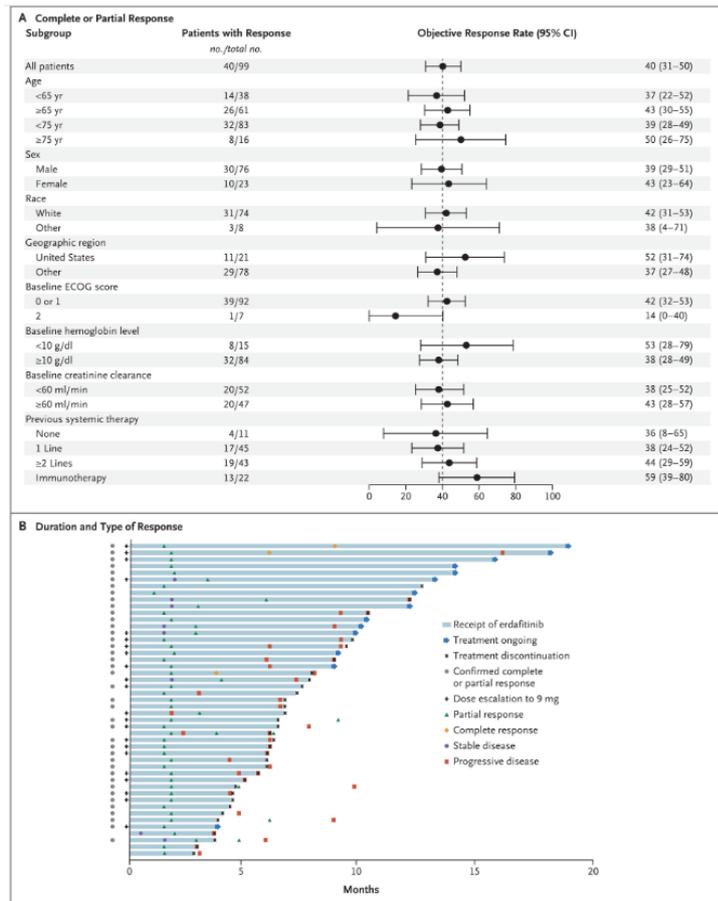


Figure 8. Taux de réponse, durée et qualité de réponse à l'erdafitinib dans les différents sous-groupes FGFR-mutés et non mutés, Loriot et al, *Erdafitinib in Locally advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*, in *N Engl J Med*, Jul 2019

ayant reçu au moins une dose d'erdafitinib (29). Dans ces études, la médiane de suivi de l'efficacité était de 24 mois, le taux de réponse de 40%, et des effets secondaires de grade 3-4 ont été retrouvés chez 71% des patients, principalement des stomatites (14%) et des hyponatrémies (11%), sans décès toxique.

Un essai de phase III, l'essai THOR (30), évaluant l'erdafitinib dans 2 cohortes (dans l'une : par rapport à la vinflunine ou au docétaxel; dans l'autre : par rapport au pembrolizumab) chez des patients atteints d'un cancer urothélial avancé et présentant des altérations pré-sélectionnées des gènes FGFR, est actuellement en

cours. L'essai de phase II THOR 2 (31) évalue l'erdafitinib par rapport à une chimiothérapie intravésicale chez des patients atteints d'un cancer de la vessie à haut risque sans envahissement musculaire, avec mutations ou fusions du gène FGFR, ayant progressé et présenté une récurrence après traitement par BCG-thérapie et ne pouvant bénéficier ou ayant refusé une cystectomie radicale. L'essai NORSE (32), quant à lui, est un essai de phase 1b-2 visant à évaluer la tolérance, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'erdafitinib combiné à JNJ-63723283 (cetrelimab), un anticorps monoclonal anti-PD-1, chez des patients présentant un cancer urothélial non résecable ou métastatique avec des modifications sélectionnées du gène FGFR, dont les résultats ont fait l'objet d'une présentation orale lors de l'ESMO 2021.

D'autres essais thérapeutiques évaluant de nouvelles thérapies anti-FGFR sont également menés au stade métastatique, évaluant l'intérêt de ces molécules seules (par exemple, l'essai FIGHT-207 (33), testant le pemigatinib, un inhibiteur anti FGFR1/2/3) ou en

combinaison à d'autres traitements (par exemple, l'essai FIERCE 22, testant l'association d'un anticorps monoclonal spécifique anti-FGFR3, le vofatamab, à l'immunothérapie par Pembrolizumab (34)).

3) Rationnel de l'étude

Le pronostic des patients atteints de carcinomes urothéliaux métastatiques est généralement médiocre avec une médiane de survie globale de 8 à 15 mois selon qu'ils sont ou non éligibles à une chimiothérapie de première ligne à base de cisplatine et la présence de facteurs pronostiques péjoratifs (35).

Historiquement, les traitements de première ligne reposent sur des combinaisons à base de sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine), et les traitements de seconde ligne reposaient sur des monochimiothérapies à base de taxanes ou de Vinflunine avec des taux de réponse objectifs d'environ 10% et une médiane de survie globale de 7 à 9 mois (36,37).

De nouveaux traitements, comme les inhibiteurs de check-points immunitaires de type anti-PD1/PDL-1 (Pembrolizumab (38), Atezolizumab (39,40), Nivolumab (41), Avelumab (42), Durvalumab (43)), utilisés en seconde ligne après chimiothérapie à base de sels de Platine, ont permis d'obtenir chez certains patients un bénéfice clinique, avec des taux de réponse de 13 à 21%. Dans l'étude de phase III Keynote 045 qui a permis l'obtention de l'AMM en Europe du pembrolizumab en deuxième ligne de prise en charge des tumeurs urothéliales métastatiques, la survie globale était de 10.3 mois dans le bras pembrolizumab vs 7.4 mois dans le bras chimiothérapie (38). Par ailleurs, la durée médiane de réponse chez les patients répondeurs était de 29.7 mo chez les patients traités par pembrolizumab versus 4.4 mois chez les patients traités par chimiothérapie (44).

Plus récemment, l'étude de phase III Javelin Bladder 100 a permis d'imposer un traitement de maintenance par Avelumab chez les patients stables ou en réponse à l'issue de la chimiothérapie de première ligne par Cisplatine ou Carboplatine associé à de la Gemcitabine, comme le nouveau standard de prise en charge intégré à la première ligne métastatique (45).

Il est cependant nécessaire de dégager de nouveaux biomarqueurs pouvant devenir l'objet de nouvelles cibles thérapeutiques. Les avancées en biologie moléculaire, notamment à

partir de la publication des travaux du TCGA en 2014, ont permis de définir ces nouvelles cibles, au premier rang desquelles les altérations des gènes de la famille FGFR.

En particulier, les tumeurs faisant partie du sous-type luminal, ont montré une signature immune relativement pauvre (c'est-à-dire le modèle d'expression génique associé à la réponse immune ; on qualifie ce sous-groupe de « désert immunitaire »), ainsi que des taux d'expression de PD-L1 et d'infiltration par les cellules immunitaires diminués par rapport aux autres sous-types de carcinomes urothéliaux (21,46). Ces tumeurs sont habituellement décrites comme ayant de plus mauvais taux de réponse aux inhibiteurs de checkpoint (39,41,47,48), bien qu'une autre étude ait remis en cause ce constat (49).

L'évaluation du rôle pronostique des altérations des gènes de la famille FGFR a d'autant plus d'intérêt scientifique et médical que des essais cliniques évaluent actuellement l'efficacité de thérapies orales ciblant la voie FGFR chez les patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ou métastatique, porteurs ou non de mutations/altérations somatiques de la voie FGFR, et que l'impact pronostique des mutations de cette famille génique a été principalement étudié aux stades de tumeurs non infiltrantes (24–26).

Les données cliniques prometteuses d'efficacité présentées et publiées de l'étude de phase 2 évaluant l'erdafitinib (28), laissent entrevoir la perspective future d'intégrer le ciblage de la voie FGFR dans l'algorithme de traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique avec altération/ mutation de la voie FGFR.

L'utilisation future en routine des inhibiteurs de la voie FGFR doit donc être anticipée. De plus, elle rendra implicitement indispensable la connaissance préalable du statut mutationnel des gènes de la famille FGFR soit sur tissu tumoral archivé, soit sur ADN tumoral circulant accessible via un prélèvement sanguin.

Si la présence de mutations sélectionnées des gènes de famille FGFR est connue pour prédire une réponse à l'erdafitinib, et si ces mêmes mutations ont probablement un rôle pronostique dans les tumeurs urothéliales de vessie localisées - en particulier celles n'infiltrant pas le muscle – il n'existe qu'une étude rétrospective publiée (27) à ce jour ayant spécifiquement évalué l'impact pronostique de ce biomarqueur en situation avancée ou métastatique dans les carcinomes urothéliaux.

Actuellement, les modèles pronostiques utilisés en situation métastatique reposent sur des facteurs pronostiques cliniques et biologiques simples (critères dits de Bajorin au diagnostic : état général (PS), présence de métastase viscérale (poumons/os/foie), taux d'hémoglobine (Hb) < 10g/dL au diagnostic ; critères dits de Bellmunt $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne métastatique : PS et présence de métastases hépatiques) (50,51).

Le but de notre étude est d'évaluer l'impact pronostique de la présence de mutations de la famille des gènes FGFR dans les carcinomes urothéliaux métastatiques ou locorégionalement avancés inopérables, pour envisager par la suite la possibilité d'intégrer aux modèles « anciens » ces variables de biologie moléculaire.

L'exploration du rôle pronostique des altérations de la voie FGFR en situation métastatique n'est enfin qu'un premier travail qui pourrait secondairement s'élargir aux tumeurs urothéliales de vessie localisées infiltrant le muscle, traitées en intention curative.

II) Méthode

a. Méthode de recueil des données

Nous avons recueilli et analysé les données issues des dossiers de patients atteints de carcinomes urothéliaux de la vessie, et/ou de l'urètre et/ou des voies excrétrices supérieures, métastatiques ou locorégionalement avancés inopérables, pris en charge entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 30 Juin 2021. Ces patients ont été traités dans deux centres experts en pathologie urothéliale, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (au sein du service d'Oncologie Médicale et Soins Palliatifs de l'Hôpital de La Timone, du service d'Oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutique de l'Hôpital Nord, et des services de Chirurgie Urologique de l'Hôpital de La Conception et de l'Hôpital Nord) (AP-HM), et l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) de Marseille.

Nous avons identifié les patients potentiellement incluables en screenant les indications de traitement des chimio/immunothérapies utilisées en pathologie urothéliale courante, via les pharmacies des établissements précédemment mentionnés, et en utilisant les listes de patients pour lesquels une recherche de mutations de FGFR3 a été effectuée dans le cadre d'essais thérapeutiques. L'identification des mutations FGFR a été effectuée par recherche en NGS, soit ciblant spécifiquement les mutations de la famille FGFR, soit ciblant un panel étendu de gènes comportant les gènes de la famille FGFR. Ces différences dans le mode de recherche sont dues aux différents cadres de prise en charge des patients (recherche NGS effectuée localement dans le cadre de soins courants, essais cliniques basés sur la présence de mutations FGFR recherchées de façon isolées en analyse NGS, ou au contraire essais cliniques incluant une analyse NGS étendue incluant les gènes FGFR).

A partir de ces éléments, nous avons constitué une cohorte cas-témoins de patients, en fonction de la présence ou de l'absence de mutation des gènes de la famille FGFR.

b. Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont exprimées en nombres (pourcentage), et ont été comparées en utilisant les tests du χ^2 ou le test exact de Fisher. Les variables continues sont exprimées comme des moyennes \pm déviations standards (SD) et ont été comparées en utilisant le t-test de Student.

Le critère de jugement principal était la survie globale (OS), définie comme le délai entre la date du premier diagnostic de carcinome urothélial métastatique jusqu'à la date de décès (toutes causes confondues) ou de la fin du suivi (donnée censurée).

Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression après la prise en charge en première ligne métastatique (PFS1), et la survie sans progression après prise en charge de deuxième ligne métastatique (PFS2).

Les médianes de survie étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie étaient établies et comparées avec le test du Log-rank.

Les Hazards Ratios (HRs) bruts et ajustés ont été estimés en utilisant un modèle de régression de Cox.

Les facteurs inclus dans l'analyse multivariée étaient l'âge, le performans status, la localisation du primitif tumoral, le statut métastatique d'emblée ou non au premier diagnostic de TVIM, la présence de métastases viscérales, le taux d'hémoglobine, et la présence d'une mutation concernant les gènes de la famille FGFR.

Les autres explorations prévues étaient de vérifier la corrélation entre les critères pronostiques connus en première ligne (critères de Bajorin : PS au diagnostic, présence de métastases viscérales (poumons, foie, os, autres viscères) au diagnostic), et l'OSm et la PFS en première ligne (PFS1) ; la corrélation entre les critères pronostiques connus en deuxième ligne et au-delà (critères de Bellmunt : PS, taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dL}$, présence de métastase(s) hépatique(s)) ; la survie sans métastase (SSM) des patients pris en charge pour une TIM initialement non métastatique ; les différences de PFS1 en fonction du traitement de première ligne métastatique, sur l'effectif global puis en fonction du statut FGFR.

Tous les tests effectués ont fait l'objet d'hypothèses bilatérales avec un seuil de P-value de 0,05. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS Statistics 20.0 (IMB Inc, Armonk, NY,

USA) au sein du service de biostatistique et technologies de l'information et de la communication (BIOSTIC) de l'hôpital de la Timone (AP-HM).

c. Définitions

- Les cas étaient les patients porteurs d'une mutation concernant un/des gène(s) de la famille FGFR. Les témoins étaient les patients non porteurs d'une mutation de la famille FGFR.
- L'OS a été définie comme le délai entre la date du premier diagnostic de carcinome urothélial métastatique jusqu'à la date de décès (toutes causes confondues) ou de la fin du suivi (donnée censurée).
- La date de premier diagnostic du stade métastatique, chez les patients non métastatiques au diagnostic, a été définie comme étant : soit la date du premier prélèvement anatomopathologique confirmant la récurrence ; soit la date de la première constatation en imagerie d'une rechute métastatique entraînant un traitement spécifique, en l'absence de confirmation anatomopathologique ; chez les patients métastatiques d'emblée, la date de premier diagnostic a été définie comme étant la date de premier diagnostic anatomopathologique.
- La PFS1 a été définie comme étant le délai entre la date de diagnostic de la maladie métastatique (soit par prélèvement anatomopathologique, soit après la première imagerie mettant en évidence l'apparition de lésions secondaires en cas de prise en charge initiale d'une maladie localisée, si celles-ci n'ont pas fait l'objet d'une confirmation anatomopathologique) et la première imagerie mettant en évidence une progression des lésions primitives et/ou secondaires ayant entraîné une reprise ou un changement de ligne de traitement.
- Les PFS ≥ 2 ont été définies comme le délai entre la première imagerie mettant en évidence une progression des lésions primitives et/ou secondaires ayant entraîné une reprise ou un changement de ligne de traitement pour la ligne en cours, et l'imagerie suivante montrant une progression des lésions primitives et/ou secondaires entraînant à son tour un changement de ligne thérapeutique.
- La date de progression métastatique a été définie comme la date de la première imagerie montrant une progression métastatique entraînant un changement de ligne thérapeutique.

- La SSM a été définie comme le délai entre la date de diagnostic de TIM en phase localisée/locorégionalement avancée sans métastase, et la date de première constatation métastatique (prélèvement avec analyse anatomopathologique ou première imagerie révélatrice de métastases en l'absence de prélèvement).

d. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient : âge \geq 18ans, prise en charge pour un carcinome de l'appareil urinaire excréteur invasif au cours de la période mentionnée ci-dessus au sein de l'AP-HM et/ou de l'IPC.

Les critères d'exclusion étaient : histologie autre que carcinome urothélial, absence de métastase ou caractère locorégionalement avancé opérable au moment de l'inclusion, absence d'analyse en biologie moléculaire de l'ADN tumoral (tissu tumoral archivé ou ADN tumoral circulant sur prélèvement sanguin) incluant les gènes de la famille FGFR disponible, absence de suivi disponible au sein de l'AP-HM ou de l'IPC.

e. Précisions concernant les analyses en sous-groupes et les analyses exploratoires

Les patients atteints de lésions concernant plusieurs organes des voies excrétrices supérieures (par exemple, une atteinte vésicale associée à une atteinte des VES concomitante au diagnostic) ont été analysés avec les carcinomes vésicaux, l'atteinte vésicale étant l'atteinte prédominante chez ces patients et la découverte des lésions concomitantes étant le plus souvent fortuite dans le cadre du bilan d'extension initial.

Concernant l'analyse de l'impact pronostique de l'âge sur l'OSm, nous avons choisi le cut-off de 70 ans afin d'obtenir deux groupes d'effectifs comparables entre eux.

Nous avons également analysé l'impact pronostique du PS sur l'OSm en répartissant les patients dans deux sous-groupes : ceux ayant un PS = 0 et ceux ayant un PS \geq 1. Ce choix a été fait en raison du faible nombre de patients ayant un PS \geq 2, et cela nous permettait d'avoir deux effectifs comparables en taille.

Nous avons établi pour l'analyse de l'OSm et de la PFS1 en fonction du traitement de première ligne 4 sous-groupes de patients :

- Ceux ayant reçu uniquement un doublet à base de sels de platine, que ce soit du

Cisplatine ou du Carboplatine, classiquement associé à de la Gemcitabine . Ces patients ont été pris en charge avant l'approbation du traitement par Avelumab d'entretien ;

- Ceux ayant reçu un doublet à base de sels de platine associé à la Gemcitabine, puis ayant reçu une immunothérapie d'entretien par Avelumab ;
- Ceux ayant reçu une immunothérapie seule (toujours du Pembrolizumab, à l'exception d'un patient ayant reçu de l'Atezolizumab dans le cadre d'un essai thérapeutique). Ces patients avaient tous un antécédent de maladie localisée ayant fait l'objet d'une prise en charge par chirurgie et chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante basée sur un doublet de sels de platine ;
- Et ceux ayant reçu un autre traitement (généralement une autre chimiothérapie en monothérapie, plus rarement une association immunothérapie + thérapie ciblée dans le cadre d'essais thérapeutiques, exceptionnellement une radiochimiothérapie concomitante, une association de thérapies ciblées dans le cadre d'essais cliniques ou de l'Enfortumab-Vedotin (un seul patient, ayant eu plusieurs récurrences au stade localisé/locorégionalement avancé)).

Tous les patients porteurs d'une mutation somatique des gènes FGFR ont été regroupés dans le même sous-groupe, en raison des trop faibles effectifs de patients porteurs de mutations autres qu'une mutation isolée de FGFR3.

Enfin, pour analyser la survie sans métastases des patients diagnostiqués au stade de maladie localisée ou locorégionalement avancée, nous avons décidé d'inclure dans cette analyse les 17 dossiers ayant été exclus initialement de l'étude pour non-progression vers le stade métastatique.

III) Résultats (tableaux présentés en Annexe)

a. Caractéristiques des patients

Nous avons identifié et analysé les dossiers de 411 patients pris en charge au sein des hôpitaux de l'AP-HM ou de l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille pour des carcinomes urothéliaux invasifs de l'appareil excréteur, dont 157 remplissaient les critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 26 patients présentaient au moins un critère d'exclusion (17 patients pris en charge pour des TIM n'ayant pas progressé jusqu'au stade métastatique ; les autres patients ont été exclus principalement en raison d'une autre histologie). Notre analyse principale s'est donc portée sur les 131 dossiers restants. Leurs caractéristiques principales sont présentées dans le tableau 1.

Parmi eux, 87 étaient atteints d'un carcinome de vessie, et 36 d'un carcinome des TVES. Un patient présentait un carcinome primitif de l'urètre (analysé dans le groupe des patients atteints d'un carcinome vésical), 1 patient avait un primitif inconnu, et 6 patients présentaient des atteintes mixtes (vessie + TVES dans 5 cas, vessie + urètre dans 1 cas).

Les résultats des recherches NGS effectuées sur les carcinomes de ces patients ont permis d'identifier 28 patients (21,4% de l'effectif) porteurs d'au moins une altération parmi les gènes de la famille FGFR. Les mutations de FGFR3 étaient de loin les plus fréquentes (96,43%), et étaient associées à des anomalies concernant les autres gènes FGFR dans 10,71% des cas : 1 patient était porteur d'une mutation FGFR1 + FGFR3, 1 patient d'une mutation FGFR 4 + FGFR3, et un patient d'une amplification FGFR1 + FGFR3. Un seul patient (3,57% de l'effectif) présentait une mutation isolée de FGFR1, et aucune anomalie de FGFR2 n'a été retrouvée. Parmi les mutations FGFR3, la mutation S249C était la plus fréquente (50% des cas), suivie de la mutation Y373C (25% des cas), et des comutations, principalement des délétions CDKN2A et CDKN2B, ou des mutations PIK3CA ou de TERT, étaient associées chez 12 patients (42,3%). Un seul patient atteint d'un carcinome des TVES présentait une instabilité microsatellitaire (2,78% de cette population, 0,76% de l'effectif total), et aucun patient parmi les porteurs d'une TIM de vessie ou de l'urètre.

Des mutations autres que FGFR ont été retrouvées en analyse NGS chez 80 patients (77,7%) de la population non mutée.

L'âge moyen de l'effectif FGFR muté est de 70,5 ans, celui de l'effectif non muté de 69,2 ans (moyenne de l'effectif total : 69,5 ans). La population globale était composée majoritairement d'hommes (75,6%). Un antécédent de tabagisme (actif ou passif) était retrouvé chez 82,1% des patients. Un antécédent d'exposition professionnelle avérée est présent chez 6 patients (6,1%) et a pu être évoqué chez 6 autres patients (7,1%).

On retrouvait un taux d'hémoglobine < 10g/dL au diagnostic chez 15 patients (11,8% de l'effectif), 55 (42%) étaient métastatiques d'emblée, et 94 (71,8%) présentaient une atteinte viscérale au diagnostic de maladie métastatique. 58 patients (44,6%) avaient un PS = 0 au diagnostic. 46 patients (35,1%) avaient un antécédent de TVNIM/TVES-NIM, et 11 un antécédent de carcinome in situ (CIS).

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les caractéristiques des deux populations de patients FGFR sauvage versus FGFR muté.

b. Survie globale médiane (OSm)

L'OSm de l'effectif total était de 14, 982 mois (écart-type (SD) 1,389 ; IC95% (12, 259 ; 17,704)) à partir du diagnostic de maladie métastatique. L'OSm des patients FGFR-mutés est de 19,285 mois (SD 2,143 ; IC95% (15,085 ; 23,486)) contre 13,832 mois (SD 1,298 ; IC95% (11,287 ; 16,376)) (tableau 2). Cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,149) et n'est pas davantage retrouvée en analyse univariée (p = 0,152) (tableau 10) ou multivariée (HR 0,866 ; IC 95% (0,517 ; 1,451) ; p = 0,517) (tableau 11).

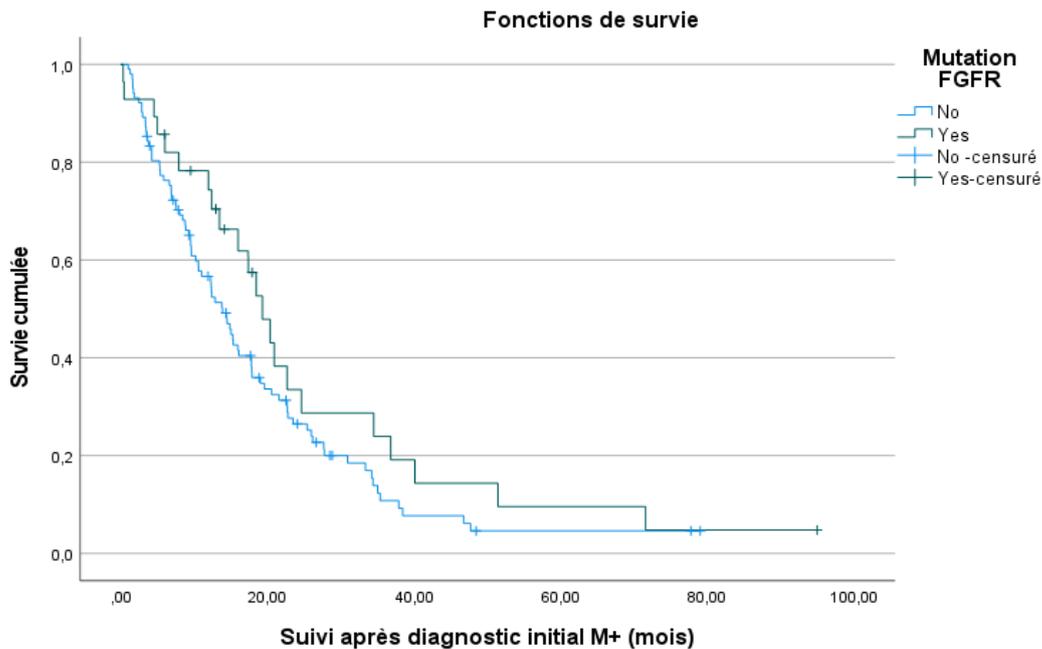


Figure 9. Survie globale médiane selon le statut FGFR

c. Survie sans progression en première (PFS1) et deuxième ligne (PFS2)

La PFS1 de l'effectif total est de 8,805 mois (SD 0,442 ; IC 95% (7,938 ; 9,672)). La PFS1 des patients FGFR-mutés est de 8,509 mois (SD 1,242 ; IC 95% (6,075 ; 10,044)) versus 8,838 mois (SD 0,442 ; IC95% (7,972 ; 9,703)) dans la population FGFR non mutée. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,200$) (tableau 3), et ne l'est également pas en analyse multivariée (HR 1,18 ; IC95% (0,70 ; 2,01) ; $p = 0,530$) (tableau 12).

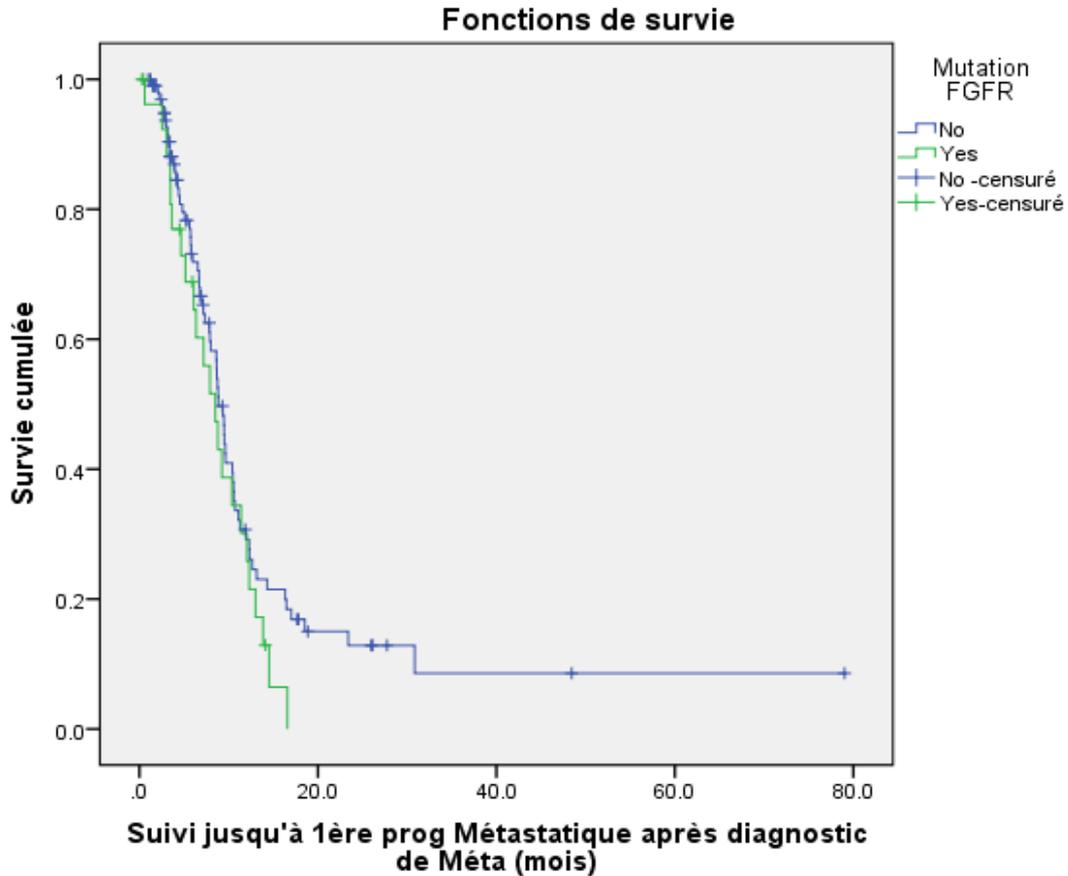


Figure 10. PFS1 selon le statut FGFR

La PFS2 de l'effectif total est de 7,261 mois (SD 0,811 ; IC95% (5,672 ; 8,850)). La PFS2 des patients FGFR-mutés est de 9,659 mois (SD 2,161 ; IC95% (5,424 ; 13,894)), versus 7,064 mois (SD 1,050 ; IC 95% (5,006 ; 9,121)) dans la population non FGFR-mutée. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,370$) (tableau 4), et ne l'est pas non plus en analyse multivariée (HR 0,64 ; IC95% (0,30 ; 1,35), $p = 0,239$) (tableau 13).

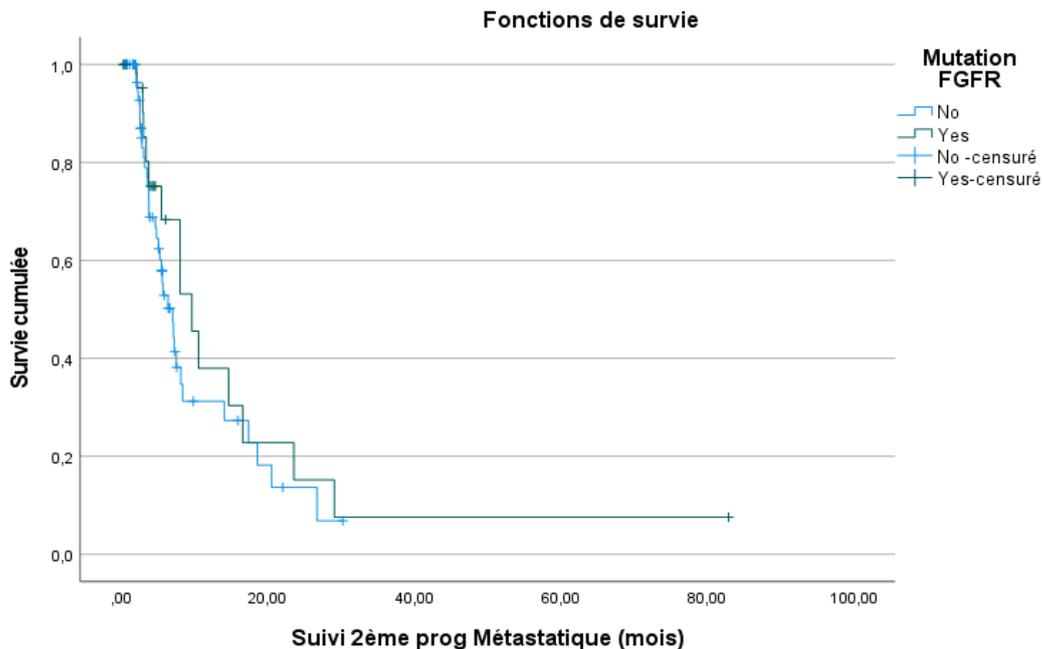


Figure 11. PFS2 selon le statut FGFR

d. Autres facteurs pronostiques

Le tableau 5 présente les résultats des analyses effectuées sur l'impact sur l'OSm des critères pronostiques classiquement reconnus ainsi que sur le critère d'âge, tandis le tableau 6 et le tableau 7 présentent les résultats des analyses faites sur la PFS1 et la PFS2 respectivement.

Dans notre analyse, le taux d'hémoglobine < 10g/dL au diagnostic a un impact négatif sur l'OSm ($p = <0,001$) ; cependant, il n'apparaît pas statistiquement significatif sur la PFS1 ($p = 0,398$), de même que le taux d'hémoglobine en début de deuxième ligne n'a pas d'impact statistiquement significatif sur la PFS2 ($p = 0,079$).

Le PS au diagnostic apparaît également comme étant un critère pronostique de l'OSm ($p = p = 0,001$) mais qui ne se traduit pas par une différence significative de PFS1 ($p = 0,185$). Les statistiques concernant la PFS2 n'ont pas été calculées car toutes les observations étaient censurées.

En revanche, la présence de métastases viscérales n'a pas dans notre étude d'impact significatif sur l'OSm ($p = 0,718$). Cette absence de significativité est retrouvée en PFS1 ($p = 0,377$). De plus, la présence de métastases hépatiques en seconde ligne de traitement ne présente pas non plus d'impact statistiquement significatif sur la PFS2 ($p = 0,572$).

L'âge ≥ 70 ans ne présente pas davantage d'impact pronostique significatif sur la survie globale ($p = 0,610$) ou sur la PFS1 ($p = 0,126$). Son impact n'a pas été évalué sur la PFS2.

En analyse multivariée, l'hémoglobine $< 10\text{g/dL}$ et le PS apparaissent comme ayant un impact statistiquement significatif sur l'OSm, alors que ce n'est pas le cas en PFS1. L'âge et la présence de métastases viscérales n'ont pas d'impact statistiquement significatif sur l'OSm ni la PFS1 en analyse multivariée. (Tableau 10)

e. Survie sans métastases (SSM)

L'analyse ne retrouve pas de différence significative de SSM en fonction du statut FGFR (18,234 chez les patients mutés vs 13,207 mois chez les non-mutés, $p=0,26$) (tableau 8).

En revanche, la localisation du primitif ($p = 0,021$) et le stade AJCC 2018 (stade II versus stades III-Iva) au diagnostic ($p = 0,006$) ressortent comme des critères statistiquement significatifs en analyse univariée. Nous avons regroupé les stades IIIa et IIIb car il n'existait pas de différence statistiquement significative sur la SSM entre ces deux sous-groupes. La localisation du primitif et le stade AJCC 2018 sont deux variables très fortement liées dans notre analyse (tableau 8)

En revanche, la localisation et le stade AJCC2018 sont non significatifs dans une analyse multivariée incluant le statut FGFR (tableau 14).

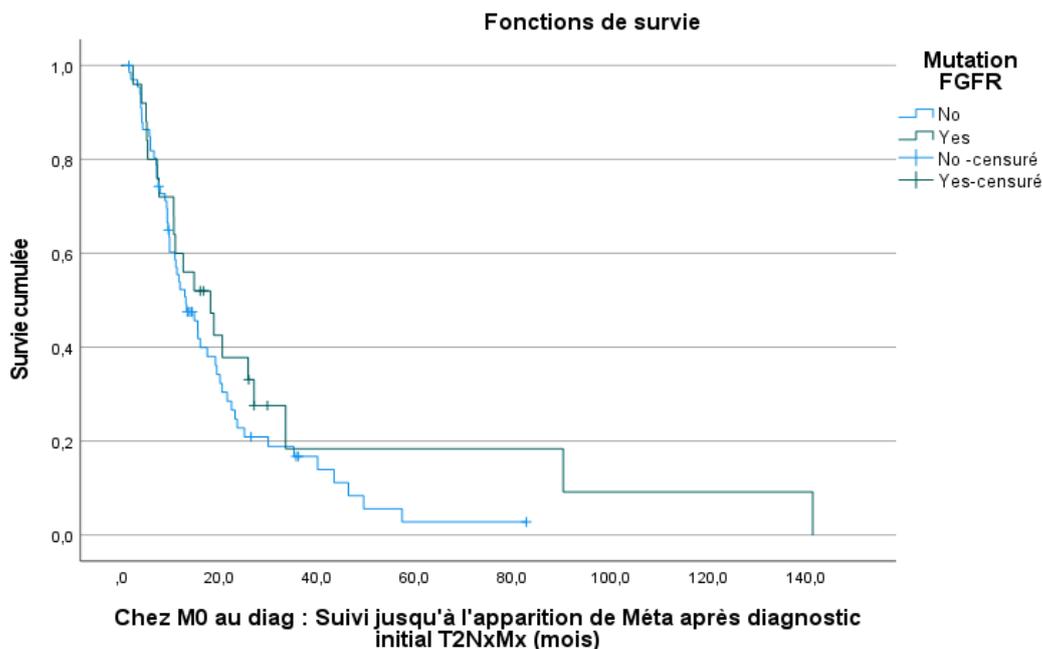


Figure 12. SSM selon le statut FGFR

f. Survie globale en fonction du statut métastatique lors du diagnostic de TVIM/TVES-IM

Nous nous sommes intéressés à l'impact du statut métastatique initial lors du diagnostic de TIM sur la survie globale à partir du stade métastatique (métastases métachrones ou synchrones au diagnostic de TIM, appelés respectivement M0 et M1 dans notre étude) . L'analyse statistique ne retrouve pas de différence significative d'OSm entre ces deux sous-groupes de patients ($p=0,862$) (tableau 5). Cette absence de significativité est retrouvée en analyse multivariée.

g. Survie globale et survie sans progression et en 1^{ère} ligne métastatique en fonction du traitement

Le choix du traitement de première ligne apparait comme un critère statistiquement significatif sur l'OSm ($p = < 0,001$) (tableau 9) mais pas sur la PFS1 ($p = 0,316$) dans les sous-groupes de traitement (tableau 15).

Nous avons ensuite analysé l'impact de la présence d'une mutation FGFR sur l'OSm et la PFS1 dans les différents sous-groupes de traitement. On ne constate dans notre étude aucune influence statistiquement significative de la présence d'une mutation FGFR dans les différents sous-groupes sur l'OSm (tableau 16), et on ne retrouvait pas davantage d'impact de la présence d'une mutation FGFR sur la PFS1 (tableau 17).

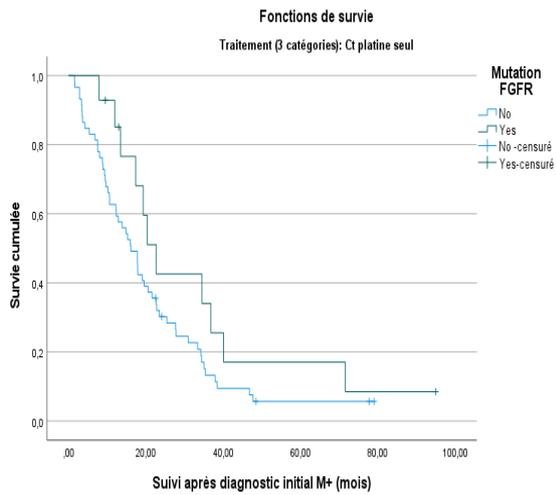


Figure 13a. OSm selon le traitement de première ligne en fonction du statut FGFR – groupe « doublet Platine seuls »

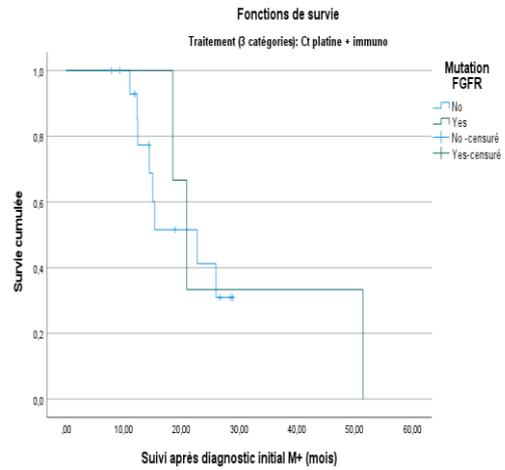


Figure 13b. OSm selon le traitement de première ligne en fonction du statut FGFR – groupe « doublet Platine + immunothérapie »

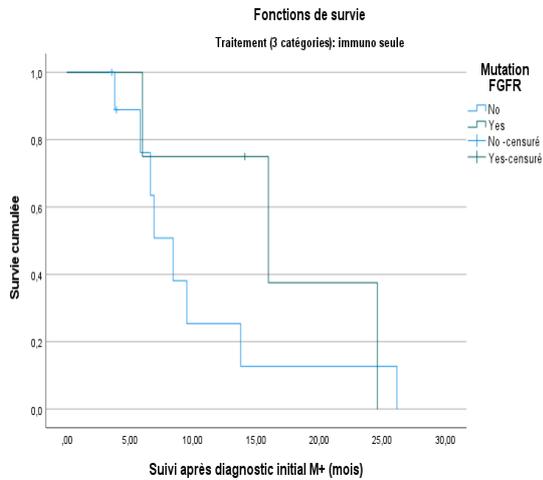


Figure 13c. OSm selon le traitement de première ligne en fonction du statut FGFR – groupe « Immunothérapie seule »

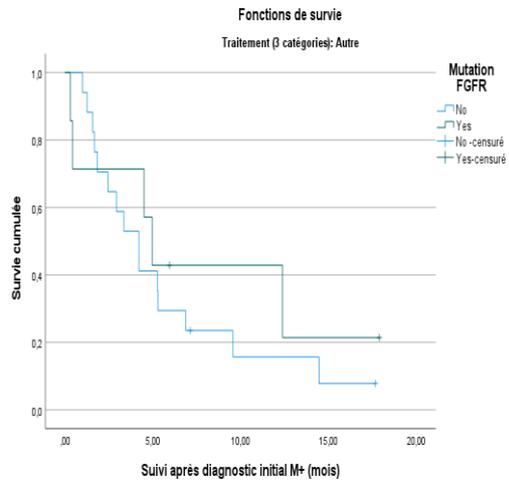


Figure 13d. OSm selon le traitement de première ligne en fonction du statut FGFR – groupe « Autres traitements »

IV) Discussion

La différence des chiffres bruts d'OSm de chaque bras de notre cohorte, avec une différence en valeur absolue de presque 5,5 mois en faveur du bras muté (19,29 mois vs 13,83 mois) pourrait être un signal en faveur d'un impact positif sur la survie de la présence d'une mutation d'un des gènes de la famille FGFR dans les carcinomes urothéliaux métastatiques ; cependant, nous sommes assez loin du seuil de significativité statistique. Un nombre insuffisant de patients mutés pourrait être à l'origine d'un manque de puissance statistique ne permettant pas de démontrer une différence statistiquement significative. Par ailleurs, ces différences de survie ne se traduisent pas par des différences de PFS1 ni de PFS2. Ce résultat est également à pondérer par les résultats de l'analyse multivariée, incluant les principaux facteurs pronostiques connus, qui tend à minorer fortement l'impact pronostique de la présence de ces mutations.

Dans notre étude, environ 19,8% des patients atteints d'un carcinome de vessie invasif présentent une mutation d'un des gènes de la famille FGFR, ce qui est dans la fourchette haute des chiffres de prévalence habituellement rapportés, qui comme nous l'avons mentionné auparavant (11,12,16) s'établit entre 9 et 20% selon les séries. Ces mutations sont retrouvées à égale proportion (25%) chez les patients ayant un antécédent de maladie localisée/locorégionalement avancée ou chez ceux ayant été diagnostiqués au stade métastatique d'emblée, ce qui suggère un continuum au sein de ces tumeurs invasives.

Une instabilité microsatellitaire a été constatée chez un seul de nos patients, atteint d'une tumeur des VES (2,78% de l'effectif), et aucune parmi les patients atteints de tumeurs de vessie. Cependant ces chiffres, s'ils sont cohérents avec la littérature publiée sur le sujet, ne sont pas exhaustifs, aucune recherche spécifique du statut MSI n'ayant été effectuée chez la plupart des patients.

Concernant les facteurs pronostiques classiquement reconnus (critères de Bajorin au diagnostic, critères de Bellmunt à partir de la deuxième ligne), le taux d'hémoglobine ($<$ ou \geq 10g/dL) et le PS au diagnostic confirment leur rôle pronostique à ce stade avec un impact sur la survie restant statistiquement significatif en analyse univariée comme en analyse multivariée pour ces deux paramètres. L'impact du PS semble d'autant plus important, que nous avons distingué les patients présentant un PS à 0 des autres, car nous avons peu de patients avec un PS \geq 2 dans notre étude ; nous avons donc distingué les patients ayant un PS = 0 de ceux ayant

un PS ≥ 1 afin d'avoir deux groupes comparables en taille. L'âge au diagnostic ne semble pas être un marqueur pronostique de la survie, ce qui milite davantage encore en faveur d'un impact positif ou négatif de l'état général. Dans notre étude, la localisation du primitif tumoral (vessie/urètre vs VES) apparaît également comme ayant un impact pronostique sur la survie globale, en faveur d'un meilleur pronostic pour les patients atteints d'une tumeur des VES. En revanche, la présence de métastases viscérales au diagnostic, autre facteur pronostique classiquement reconnu, ne semble pas avoir d'impact dans notre série sur la survie, de même que la présence de métastases hépatiques à partir de la seconde ligne de traitement ; la localisation hépatique des métastases n'a d'ailleurs pas davantage d'impact sur la PFS1.

Nous nous sommes également intéressés à l'OSm des patients de notre étude en fonction de la première ligne de traitement reçue au stade métastatique, en prenant en compte leur statut mutationnel. Alors que le doublet sels de Platine + Gemcitabine seul sans avelumab d'entretien (car non remboursé à l'époque de la prise en charge de ces patients) (Pas d'avelumab en entretien car non remboursés à l'époque) semble montrer une augmentation de l'OSm chez les patients mutés (22,7 mois vs 16,1 mois chez les patients non mutés), l'association sels de Platine + Gemcitabine suivie d'un traitement d'entretien par Avelumab ne semble pas améliorer la survie des patients mutés alors qu'elle semble favorable aux patients non mutés (20,9 mois vs 22,7 mois respectivement). Ces résultats pourraient être mis en relation avec les données antérieurement publiées de profils de chimiosensibilité et d'immunorésistance des patients FGFR mutés, tels que retrouvés dans les résultats du TGCA de 2017 (13). Cependant, la survie prolongée de quelques patients FGFR mutés traités par immunothérapie seule en première ligne (15,97 mois contre 8,41 mois pour les non mutés) vient à rebours de ce premier constat. Il s'agit par ailleurs d'analyses en sous-groupes, parfois sur un effectif très faible de quelques patients seulement, et on ne constate aucune différence statistiquement significative ni sur l'OSm, ni sur les taux de réponse en première ligne, en fonction du traitement choisi, contrairement à ce que les différents essais cliniques menés à ce stade ont pu mettre en évidence (29). Il est donc difficile de tirer des conclusions formelles de ces résultats, qui ne peuvent être cités qu'à titre indicatif.

Notre étude présente quelques forces : il s'agit de la plus grande cohorte rétrospective publiée à ce jour sur le sujet ; la recherche de mutation des gènes FGFR a été effectuée chez nos patients sans prendre en compte leur état général, ce qui minimise certains biais de sélection ; la prise en charge de nos patients a été globalement homogène et conforme aux

recommandations en vigueur à l'époque de leur prise en charge en termes de stratégie thérapeutique, qu'ils soient issus des hôpitaux de l'AP-HM ou de l'IPC, ce qui limite le biais qu'auraient pu représenter des traitements très différents entre les centres. Nous avons pu effectuer un recueil relativement exhaustif des antécédents, des facteurs de risques, des traitements reçus par les patients des deux centres, nous permettant ainsi de présenter des données de vie réelle dans notre étude.

Il est certain cependant qu'elle présente quelques limites. Notre étude souffre d'un manque de puissance manifeste, malgré le nombre relativement important de patients inclus, pour mettre en évidence un impact statistiquement significatif de la présence des mutations FGFR sur la survie. Seules des études de plus grand effectif permettraient de répondre de façon plus fiable à la question.

De plus, bien que dans notre étude, le traitement de première ligne repose sur une stratégie globalement similaire et en adéquation avec les standards du moment – un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, suivi depuis mars 2021 d'une immunothérapie d'entretien par Avelumab – quel que soit le centre où les patients aient été pris en charge, il existe une certaine hétérogénéité dans leur réalisation, notamment dans le nombre de cures de Cisplatine ou de Carboplatine réalisées, en raison principalement de la tolérance des patients. De même, après une décision initiale de traitement par Cisplatine, un recours au Carboplatine a souvent été nécessaire en cours de traitement, en raison d'une mauvaise tolérance clinique et/ou biologique du Cisplatine. Ces éléments pourraient induire des différences en termes de contrôle tumoral, de survie sans progression ou de survie globale.

Par ailleurs, le nombre de patients ayant bénéficié du nouveau standard de traitement en première ligne, donc de l'intégration d'un traitement d'entretien par Avelumab chez les patients stables ou en réponse après chimiothérapie première à base de sels de Platine, est faible dans notre étude, en raison de la période de recrutement. L'influence des mutations FGFR est donc difficilement mesurable dans ce sous-groupe. Ce dernier élément enjoint à la prudence quant à l'interprétation des données de sous-groupes concernant l'OSm des patients en fonction du traitement de première ligne reçu.

Enfin, la recherche des mutations FGFR a été effectuée de façon disparate selon les centres, souvent dans le cadre d'essais cliniques, avec des recherches par NGS très différentes d'une étude à l'autre. Par exemple, certains résultats étaient rendus négatifs pour la présence de mutation FGFR3 alors que seules les mutations les plus fréquentes étaient recherchées par le

test utilisé, et les mutations/amplifications des autres gènes FGFR n'étaient pas davantage explorées par ce test ; les patients présentant des mutations rares ou des amplifications étaient donc présentés comme ayant un résultat négatif. D'autres patients ont en revanche bénéficié d'un panel NGS étendu, mettant en évidence dans notre étude la présence de mutations portant sur les gènes FGFR1 ou FGFR4, seules ou associées à des mutations de FGFR3.

Ces disparités des techniques de biologie moléculaire employées se retrouvent ainsi dans l'analyse des autres profils moléculaires : de nombreux patients ayant bénéficié d'un panel NGS étendu présentent de nombreuses co-mutations de gènes suppresseurs de tumeurs, d'oncogènes... associées aux mutations FGFR3, alors que certains patients sont présentés comme ayant des mutations isolées de FGFR3 ou comme n'ayant aucune mutation retrouvée en biologie moléculaire, car seules les mutations concernant FGFR3 ont été recherchées par le test NGS. Il existe donc une grande hétérogénéité dans le rendu des résultats des tests de biologie moléculaire, rendant impossibles la réalisation d'analyses sur l'influence des co-mutations sur la survie des patients FGFR-mutés. A noter qu'aucune différence de survie n'a été mise en évidence selon la mutation FGFR retrouvée (notamment entre les plus fréquentes d'entre elles, S249C et Y373C) mais ces effectifs sont trop faibles pour en tirer la moindre conclusion.

Bien que l'évaluation du statut mutationnel ait pu être effectuée chez certains patients dès le diagnostic de maladie métastatique, le plus souvent dans le cadre d'un essai clinique, la recherche du statut FGFR n'était souvent effectuée qu'en deuxième ou troisième ligne de traitement, quand se pose l'éligibilité à un traitement ciblé comme l'erdafitinib, ce qui peut constituer un biais de sélection. Le statut FGFR ne permet donc pas à l'heure actuelle de guider le choix du traitement de première ligne, et notamment de l'adjonction du traitement d'entretien par immunothérapie avec une chimiothérapie initiale à base de sels de Platine en fonction du statut mutationnel.

Les données d'efficacité et de sécurité des anti-FGFR, notamment de l'erdafitinib, incitent à une recherche de plus en plus précoce de la présence de ces mutations dans la prise en charge des patients atteints de carcinomes urothéliaux. Les résultats de l'essai de phase III THOR, s'ils sont positifs, permettront d'établir la place de l'erdafitinib en tant que traitement de choix après progression chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de première ligne métastatique, qu'ils aient ou non reçu un traitement antérieur par anti PD-1/PD-L1, ou bien dès la première ligne chez les patients contre-indiqués au traitement par Cisplatine et pouvant théoriquement bénéficier d'un traitement de première ligne par immunothérapie. De plus, la place de

l'erdafitinib pourrait également évoluer, si les résultats de l'essai de phase I/II NORSE se révélaient en faveur d'une efficacité de la combinaison erdafitinib + immunothérapie et étaient confirmés dans un essai de phase 3. Il pourrait ainsi remonter d'un cran dans l'arsenal thérapeutique en phase métastatique, notamment en première ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et porteurs de mutations/ fusions des gènes FGFR présélectionnées. De même, les résultats de l'essai THOR-2 pourraient ouvrir la voie à l'utilisation des thérapies ciblées anti-FGFR dans la prise en charge des TNIM, et l'utilisation de ces thérapeutiques en traitement adjuvant ou néoadjuvant de tumeurs invasives non métastatiques curables pourrait se poser.

Tout ceci incite à promouvoir une recherche de plus en plus précoce, peut-être même dès les stades localisés, des caractéristiques de biologie moléculaire des carcinomes urothéliaux, et notamment du statut FGFR. Cependant, en l'état actuel des connaissances, sa prise en compte dans la décision thérapeutique initiale au stade métastatique ne peut s'envisager qu'en tant que facteur prédictif de réponse à certains traitements, mais non pas en tant que facteur pronostique de la survie de ces patients.

V. Conclusion

Les résultats de notre étude rétrospective n'ont donc pas permis de mettre en évidence un impact pronostique statistiquement significatif de la présence de mutation des gènes de la famille FGFR sur la survie globale au stade métastatique des patients atteints de carcinomes urothéliaux invasifs métastatiques. Il n'est également constaté aucune différence significative de PFS ou de SSM en fonction du statut mutationnel. Il existe un signal dans notre étude en faveur d'une certaine chimiosensibilité des patients FGFR-mutés, tandis que l'efficacité de l'immunothérapie est davantage sujette à caution. Le taux d'hémoglobine et l'état général au diagnostic confirment en revanche leur rôle prépondérant sur la survie globale. L'impact pronostique des métastases viscérales semble être davantage limité dans notre étude. Les données actuelles d'efficacité et de sécurité issues des études de développement de thérapies ciblées anti-FGFR tendent à faire reconsidérer la place de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique, en faveur d'une utilisation de plus en plus précoce. A l'avenir, la recherche du statut mutationnel des patients atteints de carcinomes urothéliaux invasifs devra vraisemblablement se faire dès le diagnostic posé, voire même dès les stades non invasifs chez les patients pris en charge pour des TVNIM/TVES-NIM.

Annexe

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des patients

		Mutation FGFR						
		No		Yes		p	Total	
		N	%	N	%		N	%
<i>Age au diagnostic de maladie métastatique</i>	<50	5	4,9%	0	0,0%	0,684	5	3,8%
	50-74	66	64,1%	18	64,3%		84	64,1%
	75+	32	31,1%	10	35,7%		42	32,1%
<i>Age au diagnostic de maladie métastatique</i>	<70	45	43,7%	14	50,0%	0,552	59	45,0%
	70+	58	56,3%	14	50,0%		72	55,0%
<i>Sexe</i>	F	24	23,3%	8	28,6%	0,565	32	24,4%
	H	79	76,7%	20	71,4%		99	75,6%
<i>Mdiag</i>	non	56	54,4%	20	71,4%	0,105	76	58,0%
	oui	47	45,6%	8	28,6%		55	42,0%
<i>Localisation primitif</i>	urètre	1	1,0%	0	0,0%	0,943	1	0,8%
	vessie	67	65,7%	20	71,4%		87	66,9%
	TVES	29	28,4%	7	25,0%		36	27,7%
	mixte	5	4,9%	1	3,6%		6	4,6%
<i>MutFGFR3</i>	S249C	-	-	14	50,0%	-	14	50,0%
	Y373C	-	-	7	25,0%		7	25,0%
	Autre	-	-	7	25,0%		7	25,0%
<i>Statut MSI</i>	Aucun / non demandé	100	100,0%	27	96,4%	0,219	127	99,2%
	positif	0	0,0%	1	3,6%		1	0,8%
<i>Statut Tabac</i>	Non	19	18,8%	4	14,3%	0,154	23	17,8%
	Ancien fumeur	61	60,4%	22	78,6%		83	64,3%
	Fumeur actif	21	20,8%	2	7,1%		23	17,8%
<i>Exposition professionnelle</i>	non	52	82,5%	21	95,5%	0,449	73	85,9%
	oui	5	7,9%	1	4,5%		6	7,1%
	possible	6	9,5%	0	0,0%		6	7,1%
<i>Antécédent de TVNIM/TVES-NIM</i>	non	68	66,0%	17	60,7%	0,602	85	64,9%
	oui	35	34,0%	11	39,3%		46	35,1%
<i>présence CIS si connue</i>	non	2	20,0%	0	0,0%	0,999	2	15,4%
	oui	8	80,0%	3	100,0%		11	84,6%
<i>Hb inf 10g/dL (taux)</i>	non	89	87,3%	23	92,0%	0,734	112	88,2%

	oui	13	12,7%	2	8,0%		15	11,8%
PS	0	45	43,7%	13	48,1%	0,678	58	44,6%
	>0	58	56,3%	14	51,9%		72	55,4%
	Métastases viscérales (pou/foie/os)	non	28	27,2%	9	32,1%	0,605	37
	oui	75	72,8%	19	67,9%		94	71,8%
HTA	non	47	45,6%	12	42,9%	0,794	59	45,0%
	oui	56	54,4%	16	57,1%		72	55,0%
Diabète	non	87	84,5%	22	78,6%	0,568	109	83,2%
	oui	16	15,5%	6	21,4%		22	16,8%
Obésité	non	88	85,4%	25	89,3%	0,762	113	86,3%
	oui	15	14,6%	3	10,7%		18	13,7%
		Mean	SD	Mean	SD	p(Mann-Whitney)	Mean	SD
Age au diagnostic de maladie métastatique		69,2	10,1	70,5	8,9	0,655	69,5	9,9
Paquets-années		39,1	26,6	36,2	17,7	0,869	38,4	24,6

Tableau 2. Survie globale (OSm)

Mutation FGFR	Moyenne ^a				Médiane			
	Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
No	18,735	1,914	14,984	22,487	13,832	1,298	11,287	16,376
Yes	25,670	4,779	16,303	35,037	19,285	2,143	15,085	23,486
Global	20,709	2,018	16,753	24,664	14,982	1,389	12,259	17,704
<i>a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.</i>								
Comparaisons globales								
	Khi-carré	ddl	Sig.					
Log Rank (Mantel-Cox)	2,079	1	0,149					

Tableau 3 : Survie sans progression en première ligne métastatique (PFS1)

	Moyenne^a				Médiane			
	Estimation (mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure			Limite inférieure	Limite supérieure
<i>No</i>	15,679	2,852	10,089	21,269	8,838	,442	7,972	9,703
<i>Yes</i>	8,512	,914	6,720	10,305	8,509	1,242	6,075	10,944
<i>Global</i>	14,125	2,253	9,708	18,541	8,805	,442	7,938	9,672
<i>a. L'estimation est limitée au délai de survie le plus long en cas de censure.</i>								
Comparaisons globales								
	Khi-deux	ddl	Sig.					
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	1,640	1	,200					

Tableau 4. Survie sans progression en deuxième ligne métastatique (PFS2)

Mutation FGFR	Moyenne^a				Médiane			
	Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
<i>No</i>	10,406	1,484	7,497	13,315	7,064	1,050	5,006	9,121
<i>Yes</i>	16,574	5,500	5,793	27,355	9,659	2,161	5,424	13,894
<i>Global</i>	14,372	3,116	8,264	20,479	7,261	0,811	5,672	8,850
<i>a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.</i>								
Comparaisons globales								
	Khi-carré	ddl	Sig.					
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	0,805	1	0,370					

Tableau 5 : Impact des autres critères pronostiques habituels sur la survie globale médiane

	Médiane						Médiane				p-value
	Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (mois)		Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %			
			Borne inférieure	Borne supérieure				Borne inférieure	Borne supérieure		
<i>Statut M au diag</i>	M0	15,310	2,676	10,065	20,555	M1	14,982	1,441	12,157	17,806	0,862
<i>Loc. primitif</i>	VES	25,396	6,449	12,757	38,036	vessie (+/- urètre)	12,320	1,533	9,315	15,326	0,011
<i>Métas viscérales au diag</i>	Non	13,832	1,546	10,801	16,863	Oui	15,934	2,021	11,973	19,896	0,718
<i>Hb < 10g/dL au diag</i>	Non	16,066	1,315	13,489	18,642	Oui	4,501	1,635	1,297	7,705	< 0,001
<i>PS</i>	0	21,552	2,505	16,642	26,463	> 0	11,926	1,650	8,691	15,161	0,001
<i>Age</i>	< 70 ans	14,850	0,881	13,124	16,576	≥ 70 ans	15,967	2,994	10,099	21,835	0,610

Tableau 6. Impact des autres critères pronostiques habituels sur la PFS1

	Médiane						Médiane				p-value
	Estimation (mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (mois)		Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %			
			Limite inférieure	Limite supérieure				Limite inférieure	Limite supérieure		
<i>Métas viscérales au diag</i>	M0	8,641	,655	7,356	9,925	M1	9,363	,533	8,320	10,407	0,651
<i>Hb < 10g/dL au diag</i>	Non	7,852	,719	6,442	9,262	Oui	9,528	,876	7,810	11,245	0,377
<i>PS</i>	0	8,739	,509	7,741	9,737	> 0	10,415	1,176	8,109	12,720	0,185
<i>Age</i>	< 70 ans	8,641	0,883	6,909	10,372	≥ 70 ans	9,528	0,984	7,599	11,456	0,126

Tableau 7. Impact des autres critères pronostiques habituels sur la PFS2

	Médiane					Médiane					p-value
		Estimation (mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %			Estimation (mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		
				Limite inférieure	Limite supérieure				Limite inférieure	Limite supérieure	
<i>Statut M au diag</i>	M0	8,049	0,612	6,849	9,249	M1	6,407	1,068	4,314	8,499	0,061
<i>Métas foie</i>	Non	7,162	1,048	5,108	9,217	Oui	8,411	8,273	0,000	24,625	0,572
<i>Hb < 10g/dL en L2</i>	Non	8,049	0,654	6,767	9,331	Oui	5,290	0,350	4,603	5,976	0,079
<i>PS</i>	0	NA	NA	NA	NA	> 0	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Age</i>	< 70 ans	NA	NA	NA	NA	≥ 70 ans	NA	NA	NA	NA	NA

Tableau 8 : Survie sans métastase

	Médiane						Médiane				p-value
		Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %			Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		
				Borne inférieure	Borne supérieure				Borne inférieure	Borne supérieure	
<i>Statut FGFR</i>	non mutés	13,207	2,270	8,758	17,657	mutés	18,234	4,729	8,964	27,504	0,260
<i>Loc primitif</i>	VES	9,396	1,430	6,593	12,199	vessie (+/- urètre)	16,164	2,962	10,358	21,970	0,021
<i>AJCC 2018</i>	II	20,172	3,255	13,792	26,553	III-IVa	11,039	1,123	8,839	13,239	0,006

Tableau 9 : OSm en fonction du traitement de première ligne

	Médiane				p-value
	Estimation (mois)	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		
			Borne inférieure	Borne supérieure	
<i>Ct platine seul</i>	17,774	1,736	14,372	21,176	
<i>Ct platine + immuno</i>	20,895	4,328	12,412	29,378	
<i>immuno seule</i>	9,495	2,205	5,173	13,817	
<i>Autre</i>	4,205	0,986	2,273	6,138	<0,001

Tableau 10. Survie globale médiane (OSm), analyses univariées

	HR	95.0% IC HR		p-value
		Inférieure	Supérieure	
<i>MutFGFR</i>	,707	,441	1,136	,152
<i>Mdiag</i>	1,035	,705	1,518	,862
<i>Métas viscérales au diag</i>	1,039	,845	1,276	,718
<i>Age ≥ 70ans</i>	1,105	,753	1,622	,610
<i>Hb < 10g/dL au diag</i>	2,647	1,520	4,610	,001
<i>PS ≥ 0</i>	1,963	1,321	2,916	,001
<i>Loc primitif</i>	1,784	1,134	2,809	,012

Tableau 11. Survie globale médiane (OSm), analyse multivariée

	HR	95.0% IC		p-value
		Inférieure	Supérieure	
<i>MutFGFR</i>	,866	,517	1,451	,586
<i>Mdiag</i>	,988	,645	1,511	,954
<i>Métas viscérales au diag</i>	,999	,798	1,250	,993
<i>Age ≥ 70ans</i>	,803	,511	1,261	,341
<i>Hb < 10g/dL au diag</i>	2,023	1,080	3,786	,028
<i>PS ≥ 0</i>	1,736	1,092	2,761	,020
<i>Loc primitif</i>	1,750	1,092	2,805	,020

Tableau 12. PFS1, analyse multivariée

	HR	95.0% CI pour HR		p-value
		Plus bas	Supérieur	
<i>Mutation FGFR</i>	1,18	0,70	2,01	0,530
<i>Mdiag</i>	0,97	0,61	1,55	0,905
<i>Métastases viscérales (pou/foie/os)</i>	0,80	0,50	1,30	0,372
<i>Age au diagnostic de maladie métastatique >=70</i>	0,67	0,42	1,07	0,092
<i>Hb inf 10g/dL (taux)</i>	0,86	0,30	2,48	0,777
<i>PS >0</i>	0,85	0,52	1,39	0,525
<i>Localisation primitif =vessie (+/- urètre)</i>	1,52	0,92	2,52	0,101

Tableau 13. PFS2, analyse multivariée

	HR	95.0% CI pour HR		p-value
		Plus bas	Supérieur	
<i>Mutation FGFR</i>	0,64	0,30	1,35	0,239
<i>Mdiag</i>	2,15	1,06	4,35	0,033
<i>M1_foie</i>	0,73	0,25	2,11	0,563
<i>Age au diagnostic de maladie métastatique >=70</i>	1,23	0,62	2,42	0,556
<i>L2M_Hb < 10g/dL (taux)</i>	1,17	0,48	2,86	0,730
<i>PS L2M >0</i>	1,06	0,49	2,30	0,873
<i>Localisation primitif =vessie (+/- urètre)</i>	2,71	1,26	5,84	0,011

Tableau 14. Survie sans métastases (SSM), analyse multivariée

	HR	95.0% CI pour HR		p-value
		Plus bas	Supérieur	
<i>Mutation FGFR</i>	0,976	0,558	1,706	0,932
<i>Localisation primitif</i>	0,623	0,356	1,092	0,098
<i>stade AJCC2018</i>	1,602	0,949	2,703	0,078

Tableau 15 : PFS1 en fonction du traitement de première ligne

	Médiane				P-value
	Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		
			Limite inférieure	Limite supérieure	
<i>Ct platine seul</i>	8,509	,887	6,771	10,248	
<i>Ct platine + immuno</i>	10,480	,614	9,277	11,684	
<i>immuno seule</i>	4,271	,990	2,330	6,212	
<i>Autre</i>	11,926	4,198	3,699	20,153	0,316

Tableau 16 : OSm en fonction du traitement de la première ligne et de la présence d'une mutation FGFR

Traitement (3 catégories)	Mutation FGFR	Médiane				p-value
		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		
				Borne inférieure	Borne supérieure	
<i>Ct platine seul</i>	No	16,066	2,199	11,756	20,375	
	Yes	22,669	2,845	17,094	28,245	0,135
<i>Ct platine + immuno</i>	No	22,669	5,994	10,920	34,419	
	Yes	20,895	1,985	17,005	24,786	0,766
<i>immuno seule</i>	No	8,411	1,225	6,009	10,812	
	Yes	15,967	7,628	1,016	30,918	0,336
<i>Autre</i>	No	4,205	0,867	2,507	5,904	
	Yes	4,961	0,602	3,781	6,141	0,497

Tableau 17: PFS1 en fonction du traitement de la première ligne et de la présence d'une mutation FGFR

Traitement (3 catégories)	Mutation FGFR	Médiane				p-value
		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		
				Borne inférieure	Borne supérieure	
<i>Ct platine seul</i>	No	8,674	0,944	6,824	10,524	0,241
	Yes	7,195	2,028	3,220	11,171	
<i>Ct platine + immuno</i>	No	10,480	0,743	9,024	11,937	0,982
	Yes	12,287	9,550	0,000	31,005	
<i>immuno seule</i>	No	4,271	0,590	3,114	5,428	0,863
	Yes	3,483	3,647	0,000	10,630	
<i>Autre</i>	No	11,926	5,517	1,113	22,739	0,681
	Yes	7,918	2,484	3,049	12,787	

Bibliographie

1. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis MD, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 mars 2022;33(3):244-58.
2. Ouzzane A, Rouprêt M, Leon P, Yates DR, Colin P. [Epidemiology and risk factors of upper urinary tract tumors: literature review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2014;24(15):966-76.
3. Pignot G, le Goux C, Bieche I. Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2015;102(12):1020-35.
4. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie - Urofrance [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-tumeurs-de-la-vessie/>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018;68(6):394-424.
6. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol*. 1 févr 2013;63(2):234-41.
7. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224-33.
8. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 1 juin 2015;67(6):1122-33.
9. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020–2022 : tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure - Urofrance [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-tumeurs-de-la-voie-excretrice-urinaire-superieure/>
10. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 juill 2010;28(4):401-8.
11. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*. sept 2005;5(9):713-25.
12. Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W, Verhaak RGW, McConkey D, et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. mars 2014;507(7492):315-22.

13. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. oct 2017;171(3):540-556.e25.
14. Chen F, Zhang Y, Bossé D, Lalani AKA, Hakimi AA, Hsieh JJ, et al. Pan-urolologic cancer genomic subtypes that transcend tissue of origin. *Nat Commun*. 4 août 2017;8(1):199.
15. Chen F, Zhang Y, Gibbons DL, Deneen B, Kwiatkowski DJ, Ittmann M, et al. Pan-cancer molecular classes transcending tumor lineage across 32 cancer types, multiple data platforms, and over 10,000 cases. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2018;24(9):2182-93.
16. Xie Y, Su N, Yang J, Tan Q, Huang S, Jin M, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2 sept 2020;5:181.
17. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*. mars 2020;19(3):1997-2007.
18. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol*. 14 avr 2014;4:64.
19. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. *Nat Rev Cancer*. nov 2014;14(11):736-46.
20. Sethakorn N, O'Donnell PH. Spectrum of genomic alterations in *FGFR3* : current appraisal of the potential role of *FGFR3* in advanced urothelial carcinoma. *BJU Int*. nov 2016;118(5):681-91.
21. McConkey DJ, Choi W, Ochoa A, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CPN. Therapeutic Opportunities in the Intrinsic Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 2015;29(2):377-94.
22. Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis AT, et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*. 14 juin 2021;39(6):793-809.e8.
23. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, Scott SN, Zabor EC, Shah RH, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 1 déc 2015;68(6):970-7.
24. Breyer J, Wirtz RM, Erben P, Worst TS, Stoehr R, Eckstein M, et al. High CDKN2A/p16 and Low FGFR3 Expression Predict Progressive Potential of Stage pT1 Urothelial Bladder Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. août 2018;16(4):248-256.e2.
25. Sikic D, Taubert H, Breyer J, Eckstein M, Weyerer V, Keck B, et al. The Prognostic Value of FGFR3 Expression in Patients with T1 Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:6567-78.
26. De Carlo C, Valeri M, Corbitt DN, Cieri M, Colombo P. Non-muscle invasive bladder cancer biomarkers beyond morphology. *Front Oncol*. 3 août 2022;12:947446.
27. Necchi A, Vullo SL, Raggi D, Gloghini A, Giannatempo P, Colecchia M, et al. Prognostic Effect of FGFR Mutations or Gene Fusions in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Results from a Large, Single-institution Cohort. *Eur Urol Focus*. 1 sept 2019;5(5):853-6.
28. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):338-48.

29. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol.* févr 2022;23(2):248-58.
30. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects With Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 sept [cité 9 sept 2022]. Report No.: NCT03390504. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390504>
31. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized Phase 2 Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Subjects Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and FGFR Mutations or Fusions [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 sept [cité 9 sept 2022]. Report No.: NCT04172675. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04172675>
32. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Various Regimens of Erdafitinib in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 sept [cité 9 sept 2022]. Report No.: NCT03473743. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473743>
33. Incyte Corporation. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juin [cité 25 août 2022]. Report No.: NCT03822117. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03822117>
34. Rainier Therapeutics. A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 mars [cité 25 août 2022]. Report No.: NCT03123055. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03123055>
35. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, Giardiello D, Bamias A, Crabb SJ, et al. Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Eur Urol.* 1 févr 2017;71(2):281-9.
36. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol.* 20 sept 2009;27(27):4454-61.
37. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* mai 1997;15(5):1853-7.
38. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 16 mars 2017;376(11):1015-26.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* mai 2016;387(10031):1909-20.

40. Powles T, Durán I, Heijden MS van der, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi UD, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 24 févr 2018;391(10122):748-57.
41. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 mars 2017;18(3):312-22.
42. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. juill 2017;35(19):2117-24.
43. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*. 14 sept 2017;3(9):e172411.
44. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4532
45. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 sept 2020;383(13):1218-30.
46. Siefker-Radtke A, Curti B. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. *Nat Rev Urol*. févr 2018;15(2):112-24.
47. Rosenberg JE, Petrylak DP, Van Der Heijden MS, Necchi A, O'Donnell PH, Loriot Y, et al. PD-L1 expression, Cancer Genome Atlas (TCGA) subtype, and mutational load as independent predictors of response to atezolizumab (atezo) in metastatic urothelial carcinoma (mUC; IMvigor210). *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):104-104.
48. Sweis RF, Spranger S, Bao R, Paner GP, Stadler WM, Steinberg G, et al. Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer. *Cancer Immunol Res*. 30 juin 2016;4(7):563-8.
49. Wang L, Gong Y, Saci A, Szabo PM, Martini A, Necchi A, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Alterations and Response to PD-1/PD-L1 Blockade in Patients with Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol*. 1 nov 2019;76(5):599-603.
50. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol*. oct 1999;17(10):3173-81.
51. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FAB, Salhi Y, Winkvist E, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1850-5

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.

