



HAL
open science

Profil moléculaire de la progression cérébrale des patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade IV , avec mutations de l'EGFR

Marjorie Mussard

► **To cite this version:**

Marjorie Mussard. Profil moléculaire de la progression cérébrale des patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade IV , avec mutations de l'EGFR. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04150194

HAL Id: dumas-04150194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04150194v1>

Submitted on 4 Jul 2023

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.

**Profil moléculaire de la progression cérébrale des patients atteints d'un
carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade IV , avec
mutations de l'EGFR**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 30 Juin 2023

Par Madame Marjorie MUSSARD

Née le 24 septembre 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE FST CANCERO TRAITEMENTS MEDICAUX DES
CANCERS**

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

Madame le Docteur MOGENET Alice

Assesseur

Monsieur le Docteur GRANGEON Mathieu

Assesseur

**Profil moléculaire de la progression cérébrale des patients atteints d'un
carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade IV , avec
mutations de l'EGFR**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 30 Juin 2023

Par Madame Marjorie MUSSARD

Née le 24 septembre 1994 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE FST CANCERO TRAITEMENTS MEDICAUX DES
CANCERS**

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

Madame le Docteur MOGENET Alice

Assesseur

Monsieur le Docteur GRANGEON Mathieu

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

Chargés de mission :

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

ÉCOLE DE MEDECINE

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

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. 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	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHERI 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		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MAGNAN Jacques	SARLES Jacques
	MALLAN- MANCINI Josette	SARLES - PHILIP Nicole
	MALMEJAC Claude	SASTRE Bernard
	MARANINCHI Dominique	SCHIANO Alain
	MARTIN Claude	SCOTTO Jean-Claude
	MATTEI Jean François	SEBAHOUN Gérard
	MERCIER Claude	SEITZ Jean-François
	MICHOTÉY Georges	SERMENT Gérard
	MIRANDA François	SOULAYROL René
	MONFORT Gérard	TAMALET Jacques
	MONGES André	TARANGER-CHARPIN Colette
	MONGIN Maurice	THIRION Xavier
	MUNDLER Olivier	THOMASSIN Jean-Marc
	NAZARIAN Serge	TRIGLIA Jean-Michel
	NICOLI René	UNAL Daniel
	NOIRCLERC Michel	VAGUE Philippe
	OLMER Michel	VAGUE/JUHAN Irène
	OREHEK Jean	VANUXEM Paul
	PANUEL Michel	VERVLOET Daniel
	PAPY Jean-Jacques	VIALETTES Bernard
	PAULIN Raymond	WEILLER Pierre-Jean
	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	

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	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

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

2018

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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

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

EMERITAT**2020**

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

2020**2022**

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
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	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUBE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELLIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikael	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINIZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
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 ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

Secrétariat Général - RH

01/09/2022

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphane

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Secrétariat Général - RH
01/09/2022

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
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)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF) SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) LAGIER Aude (MCU-PH) <i>disponibilité</i>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
THOLLON Lionel (MCF) (60�me section)	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)
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH) APPAY Romain (MCU-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)	AHERFI Sarah (MCU-PH) ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) <i>disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH) CHABRIERE Eric (PR) (64�me section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64�me section) DESNUES Benoit (MCF) (65�me section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87�me section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH) ZIELESKIEWICZ 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 Alexandru (MCU-PH)
ANGLAIS 11	
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	ROLL Patrice (PU-PH) FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)
METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)	

Secrétariat Général - RH
MAJ 01.09.2022

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
<p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONNELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p> <p>DEHARO Pierre (MCU PH)</p>
<p>BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604</p> <p>GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH) MANCINI Julien (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p>	<p>CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202</p> <p>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)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH) DUONSEIL Pauline (MCU-PH) GUERIN Carole (MCU PH) MEGE Diane (MCU-PH)</p>
<p>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002</p> <p>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)</p>	<p>CHIRURGIE INFANTILE 5402</p> <p>FAURE Alice (PU PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERRROT Thierry (PU-PH) PESENTI Sébastien (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement</p>
<p>CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702</p> <p>BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEHGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) PADOVANI Laetitia (PH-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)</p> <p>SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)</p>	<p>DARIEL Anne (MCU-PH)</p> <p>CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503</p> <p>CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)</p> <p>FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)</p>

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 PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (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)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH) *Retraite au 1/10/2022*
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
---	---------------------------------------

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) Retraite au 1/10/2022

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
---	--

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)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

Secrétariat Général - RH
MAJ 01.09.2022

MEDECINE GENERALE 5303	NEPHROLOGIE 5203
-------------------------------	-------------------------

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (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)
MITILIAN Eva (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)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

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

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)
RADULESCO Thomas (PU-PH)

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

BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

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

CARRON Romain (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)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

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

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

Secrétariat Général - RH
MAJ 01.09.2022

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) 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) COZE Carole (MCU-PH) MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH) SAULTIER Paul (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGON 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) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) LAGARDE Stanislas (MCU-PH) LAMBERT Isabelle (MCU-PH) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
<i>BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022</i> CERMOLACCE Michel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH) RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) GREILLIER Laurent (PU-PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16	
AGHABABIAN Valérie (PR)	
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) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH) HABERT Paul (MCU PH) STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)	GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)
	THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
	AMBROSI Pierre (PU-PH) <i>Sumombre</i> DAUMAS Aurélie (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

UROLOGIE 5204

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

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphan

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
 CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
 BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Secrétariat Général - RH
 MAJ 01.09.2022

Remerciements

Aux membres du jury.

A Monsieur le Professeur Laurent GREILLIER,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci de me suivre depuis le début de mon internat à commencer par ce semestre dans votre service en petit nombre d'internes mais où j'ai beaucoup aimé me former à vos côtés avec de la rigueur et toujours beaucoup de pédagogie.

A Madame le Docteur Pascale TOMASINI,

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail avec beaucoup de soulagement de pouvoir le soutenir aujourd'hui. Merci pour votre bienveillance, votre écoute et votre disponibilité depuis mes débuts en pneumologie. Il est indiscutable de dire que j'ai encore beaucoup à apprendre mais j'ai hâte de pouvoir le faire bientôt, de nouveau, à vos côtés.

A Madame le Docteur Alice MOGENET,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Mille mercis pour tout ce soutien que tu m'apportes dans mon parcours depuis maintenant plusieurs semestres, toujours dans le calme et l'intelligence. Même en cas de panique extrême !! J'admire le médecin mais aussi la personne que tu es et surtout...tes claquettes Hermès (et leur histoire) !! J'ai hâte de continuer à travailler et à apprendre à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Mathieu GRANGEON,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Même si tu es un grand être grincheux, tu es comme un grand frère pour moi. Merci pour ce semestre toulonnais où je pense avoir été la plus épanouie grâce à ta nonchalance mais aussi à ta sagesse et ce malgré mon amour pour la réanimation ou les repas mixés... J'ai passé de très bons moments à tes côtés et j'espère que ça continuera longtemps comme ça !

A ma famille.

Avec qui j'ai la chance de partager des moments toujours remplis d'amour et de simplicité :

-A Mes parents, mes piliers, merci mille fois pour votre présence incontestable et pour votre soutien quotidien dans la réalisation de tous mes projets. Merci de toujours m'écouter et de toujours trouver les mots pour me faire avancer. Merci d'avoir fait de nous 5 une équipe si solide et si soudée. **Mon Papa**, merci pour ta tendresse et ta générosité si grande. Même si tu veux toujours avoir raison, les statines c'est bon pour la santé c'est moi qui te le dis ! **Ma Maman**, ma queen et mon exemple à suivre dans la vie de tous les jours. Même après avoir dormi 3h, tu réponds toujours à mes attentes avec douceur et bienveillance. Je vous aime plus que tout.

A MaSoeur, ma battante depuis toujours, un si bout de femme pour tant de caractères (avec l'accent marseillais en plus ça peut en effet faire très peur...) Merci pour ton réconfort et ta présence de loin comme de près. Je suis si fière de ce que tu es devenue. Merci à **Guille** de quand même te supporter de jour comme de nuit malgré tes ronflements... Queremos mucho Guilleeeee

A Arnaud, mon frère tête en l'air mais qui me donne beaucoup de leçons. Merci d'être le garçon au discours si simple et si rassurant. Même si tu as des aires de bonhomme de Fuveau, tu restes un mec fragile capable de nous faire un scandale pour un doigt brûlé sur l'appareil à raclette... mais je t'aime quand même.

A ma Mamie, ma meilleure amie. Quelle chance j'ai de partager ces moments avec toi encore aujourd'hui. Merci de ton soutien sans faille, de ton écoute et de tes conseils si précieux. Je ne remercierai jamais assez la vie de vivre ces instants avec toi. On évitera quand même la randonnée en talon compensés cet été à Port Cros !

A ma Mina adorée, merci de ta tendresse et de tes mots doux depuis petite, en corse ou en français. Merci pour ces beaux souvenirs partagés à Ajaccio ou à Aix. Je t'aime très fort.

A ma Tata, ma deuxième moman, merci de ta bonne humeur constante et de ces moments si forts partagés avec toi. J'ai hâte de continuer à en profiter sur le sable chaud d'Ajaccio. **Tonton Lionel**, impressionnant autant dans le travail que dans le savoir-faire des cocktails et de la fête. Merci pour ces anniversaires, ces Noël et tant d'autres événements à venir qui nous unissent toujours plus. **A mon pilou et JB**, mes cousins parisiens mais qui supportent l'Olympique ! J'ai hâte de partager les vacances

qui arrivent avec vous mais je suis surtout très admirative et fière de votre parcours si brillant. Je vous aime fort.

A Betty, ma troisième grand-mère !! Merci pour ta gentillesse et ton bœuf Wellington si incroyable à chaque Noël.

A tonton Philippe, mon parrain breton. Merci de ta présence aujourd'hui et de ces souvenirs lointains comme récents qui resteront à jamais marqués. **A Pascale**, la personne qui arrive à organiser un événement avec mille activités différentes pour réunir tout le monde et pour qu'on puisse toujours en profiter. **A Mathieu**, mon cousin devenu bien adulte maintenant. Merci de ta venue qui nous a tous fait chaud au cœur.

Et bien sûr, à mes trois grands pères : **Pépé**, les souvenirs d'enfance seront toujours intacts dans ma mémoire. **Papi**, les moments à la maison ou les pique-nique à Sausset seront toujours inoubliables. Et **Gérard**, vous me manquez et je continue de partager ma vie par la pensée auprès de vous tous les jours. Cette thèse, je vous la dédie.

A mes amis,

Nombreux mais précieux, chaque moment a été incroyable avec vous. Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années.

-**Les Louves**, mes âmes sœurs, ces filles qui m'ont vu grandir (même si je reste toujours mineure pour vous...) et qui me font mourir de rire à chaque instant. Dix ans que je vous connais et toujours plus de bêtises au compteur. Ne pas se voir durant une semaine se ressent comme trois. **A Mathilde**, ma Jum's, merci pour ta bienveillance et ta présence sans faille. Tu es une personne indispensable dans ma vie mais aussi dans mes choix et dans mes moments de vie. Mais surtout, n'oublie pas que tu es un magnifique « papillooon ». **A ma Muiras** internationale (De Mejico à Marseille en passant par Paris), merci pour toutes ces années de soutien, ta puissance et ton groove m'ont toujours donné la force d'aller plus loin. Merci la vie de t'avoir apporté ce **Jey** si identique à ta personnalité. Longue vie à vous deux et à Maria la star !

A Mae, merci pour ce moment si fou et incroyable que tu m'as fait vivre il y a quelques semaines : de te voir maman. Des soirées au Maxi en passant par Mafate jusqu'à nous faire rencontrer ta merveille... Je suis si heureuse d'avoir partagé ces moments avec toi et de vous voir si épanouis avec **Bebouuuu** : le trailer de l'extrême.

A Ai, la canaille en personne, merci pour ta simplicité et ta folie. Nos étapes de la vie nous ont rendu plus proches et plus fortes même si tu confonds toujours la droite avec la gauche... Je t'aime fort

-Aux loups, Tony et Seb, depuis le lycée on est toujours ensemble. Je suis vraiment heureuse de partager ce moment avec vous malgré nos projets individuels à l'autre bout du monde, c'est toujours un kiff de vous retrouver !

-Aux puputes !!! mes amies de toujours depuis le Scartiate grâce auquel nous sommes devenues de vraies guerrières. La vie avance avec de sacrées étapes auxquelles je suis vraiment heureuse de vivre avec vous.

Eli, ma beauté aixoise. Qui aurait cru qu'une personne de la Nat' ferait partie de mes meilleures amies ?? Sincèrement merci pour toutes ces années de moments intenses partagés avec toi dans le Sud ou à 5700m d'altitude. Merci de toujours trouver les mots pour me rassurer. Être à tes côtés est toujours un réel réconfort.

Camos, devenue une si belle et toujours si petite maman !! De la triloc à aujourd'hui, on est toujours resté ensemble, de loin comme de près. Merci pour ces instants de rire dans ta swift sport rouge en vadrouille pour Nice ou pour le Criiit et maintenant dans ta SUV 5 portes avec ta petite beauté. Je serais toujours à tes côtés, je t'aime fort.

Elsa biche, ratées quand on était enfant mais réunies par la médecine, merci pour ton authenticité à la faculté de la Tchimone. Merci surtout pour ces moments de rires, de pleurs, de joie et de tendresse qu'on continue à partager. Je suis fière du chirurgien incroyable que tu es et de la femme que tu deviens.

Popo, Star de Marseille, merci pour ta simplicité et ton naturel ! Merci pour ces longues discussions sans jugement ni critique. Merci à tes parents si incroyables et tes gros chats fleur de lotus caramel mou.

Caro, ma douceur en toutes circonstances. Un exemple pour moi en tant que femme, pneumologue et même presque bretonne !! J'ai hâte de te voir dans le Sud même si

Vivi ne pourra plus manger de pizza chez Geppetto... Je vous aime fort

-Les babas, ma base solide quoi qu'il arrive. Un WE quelque part ? Tout le monde rapplique des 4 coins de la France, toujours avec une organisation légendaire.

A Ma roro, la seule urgentiste marseillaise que j'aime. Merci pour ces moments partagés ensemble avec ta bonne humeur permanente. Merci de toujours rigoler à mes blagues nulles Madame Leblanc. **A bitos**, (dans le cosmos) merci d'être devenue une véritable amie. Merci d'être toujours à mon écoute et de toujours m'accueillir à n'importe quel moment avec la Roro. **A Rebbi**, Merci pour ta joie de vivre et ces

vacances partagées ensemble. **A Ariane**, tu fais partie aussi de ses femmes que j'admire pour leur détermination. Merci d'avoir ouvert la meilleure épicerie à 20m de chez moi. Ça fait maintenant plusieurs années que l'on se côtoie avec Rebbi et c'est toujours un vrai plaisir de vous voir notamment pour calmer nos animaux !

Puis mes frères, d'ici à travers la France et jusqu'aux Antilles, je nomme **mon Thibi** avec qui la distance et le temps n'ont jamais effacé notre amitié si forte et si indestructible. Merci pour ta franchise face à ma sensibilité de moineau. J'ai beaucoup de chance de t'avoir dans ma vie et je ne suis pas prête de te lâcher !! **A mon Sahbi**, ma douceur le jour et ma tornade la nuit, avec qui j'ai appris à vivre dans une coloc infernale puis en tant que voisine de palier et aujourd'hui en tant que confrères. Les années passées ensemble nous construisent, je suis si fière de toi et de ce qu'on est devenu. **A Bossi**, mon sang de la veine, merci de nous faire toujours partager ton empire et merci d'être toujours à la tête de l'orga de nos vacances. Merci de me faire rire avec tes danses endiablées et tes blagues de vilain. **A Arthur**, avec qui les années nous ont beaucoup rapprochés et qui font de toi un vrai frère. Merci pour ces expressions sorties de nulle part, sous les cocotiers comme en randonnée à la Lézarde dans la boue jusqu'aux genoux. **A Guedj**, merci pour ton organisation incorrigible pour les activités extra scolaires et ton amour pour le rhum cahuet.

Puis aux dijonnais sans qui la fête serait carrément moins folle : **Poxi**, mon parrain adoré, ça me fait chaud au cœur de te revoir dans le Sud, merci pour ta présence aussi protectrice que destructrice. Je t'aime quand même. **A JL**, merci de m'avoir supportée pendant l'externat. Toujours pas merci pour les 8 chaises cassées mais on a quand même bien rigolé. **A Mehdi** et tes monologues alcoolisés sans fin. Merci pour ta gentillesse sans limites et ta spontanéité. **A Raphi**, merci de ta folie qui me fait tant rire. Merci pour ces moments où l'on se retrouve après des mois sans se voir mais qui restent toujours sincères. **A Christo**, merci pour ces moments depuis maintenant plusieurs années. Je garderais toujours le souvenir de ta première soirée techno. Merci de ta sensibilité et de tes débardeurs tous pourris. **A Nayan**, merci pour ta sérénité à toutes épreuves. C'est toujours un plaisir de passer des moments ensemble. **A Alex**, t'es vraiment un sang, merci de me régaler toujours autant surtout pour déplacer un tronc d'arbre en pleine tempête en lendemain de soirée. **A Benoit**, le tourangeau-marseillais-niçois, à nos années folles de l'externat pour nous sortir les pires clashes sans savoir articuler.

A Gab, merci pour ces soirées qu'on continue à maintenir à Marseille ou à « Albon », toujours dans la joie et les rires. **A Elsa**, merci de ta gaieté constante depuis les apéros chez Bossi jusqu'à dernièrement chez Sahbi, je me régale toujours de vous retrouver toutes les deux !!

A Melos, la plus belle radiologue qui scintille et qui pétille. Merci pour ton rire si communicatif et ta douceur. Tu es une personne que j'apprécie énormément et j'espère continuer à partager des beaux moments avec toi notamment à Tahitiiii.

A ma famille de la Pneumologie, celle que j'ai choisi et qui m'a permis de m'épanouir au quotidien :

A Manon, ma sœur de cœur, avec qui notre internat a été rempli de péripéties mais aussi de fous rires par tes talents d'actrice quand tu nous racontes une histoire. Merci d'être toujours à mon écoute et de me conseiller avec bienveillance et tendresse. Je t'aime énormément sauf ton gros chat Pattaya que j'adore embêter.

A Lyria woman show, merci de faire chaque moment une plaisanterie mais aussi des instants précieux et sincères qui sont toujours chaleureux.

A Quentin ou boel flantier, le sage aux tongues été comme hiver, ta rencontre fut une grande et belle découverte dans ma vie. Merci de m'avoir fait venir jusqu'à Grenoble et d'avoir permis à Lyria de faire une randonnée dans la joie et la bonne humeur.

Je garderais toujours en tête mon premier semestre remplis de fous rires et d'attention de votre part. Merci de nous avoir toléré toutes les trois et une grosse pensée pour le S « j'ai les pieds qui gonflent ».

A Nenes, ma badmintonneuse préférée, merci de ta simplicité, de ta gentillesse et de tes accélérations à l'autre bout du terrain qui me font mourir de rire mais aussi merci pour tous ces repas si réconfortants.

A Eleonore, mon soutien sans faille, merci de répondre toujours présente à toute heure de la journée. Tes conseils et ton écoute sont toujours très précieux pour moi. J'adore la personne que tu es et j'espère pouvoir en profiter encore très longtemps.

A Lovato, depuis la P2 on se voit grandir et devenir « presque » adulte. Merci de ta jovialité et de ta connerie infinie. Je n'oublierais jamais ton pire moment de honte en cours de DES avec les joyeux niçois. Ça t'apprendra à parler comme une grosse folle. Je t'aime fort mon sang et j'ai hâte de continuer à faire des dingeries à tes côtés.

A Juuuules, mon co thésé, quel plaisir de partager ce moment avec toi. Merci pour les apéros toujours aussi fous mais aussi de tes mots rassurants et réconfortants.

A **Youssef**, j'ai été vraiment heureuse d'avoir partagé votre moment de bonheur avec **Zeineb** à Sfax, vous êtes des personnes d'une simplicité et d'une gentillesse légendaire dont j'ai été vraiment heureuse de rencontrer. J'ai maintenant hâte de découvrir le petit Karim !!!

A Julia et à Camille, mes deux rayons de soleil que j'ai découvert en réa et qui ont fait qu'illuminer mon semestre. Vous êtes chacune des filles incroyables. Camille, je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu me donnes au quotidien, j'ai beaucoup de chances d'être encore co interne avec toi ce semestre. Et surtout : I can buy myself floweeers

A Elliott, merci d'être toujours présent avec ta fraîcheur jusqu'à l'aube mais aussi de ta bêtise d'adolescent que tu es encore. Tu nous mets toujours bieeeeeeng mon sang.

A Marie et A Julie, les beautés de la pneumo, merci pour ces moments partagés ensemble. Vous êtes des filles vraiment géniales et lumineuses.

A Romaing, mon co référent parfait, merci de répondre toujours à mes questions et à mes appels. Heureusement que tu es là pour relever le niveau de la pneumo marseillaise qui s'avère être excellente uniquement dans la beuverie.

A Vivi ou Totor, j'ai adoré passer ce semestre avec toi et Manon. **A FR Touch**, merci d'être aussi le chef du 4B et surtout un sang en soirée. **A Pauline, Alice, Emilie et Imane**, des meufs surement différentes mais pétillantes et adorables à toute heure du jour. **A Thomas**, depuis la P2 on partage des tas de moments ensemble, je suis trop contente que tu aies intégré la famille de la pneumologie !

A Julien et à ta famille si adorable, **A Kim, A Jess, A Benjamin COIFFAIRE, A Félicité, A Camille Martiti, à Virgile, à Nathan** et aux **nouveaux bébés de la pneumo**.

Sans oublier **ma team de feu du 4B**, Marine, Loïc, Missy Elliott, Camcam et Vic : merci de faire de ce semestre un moment plus fun.

A Lauris, j'ai adoré mieux te connaître sur une planche entre deux vagues. Trop hâte d'être les meilleures surfeuses marseillaises.

A tous mes chefs : **A Nico**, d'un chef à un pitre, tu as finalement une grande place dans ma vie. Merci d'être devenu un véritable ami sans qui les jours seraient moins drôles surtout en l'absence de tes manita élastiques. **A J to the B to the R**, merci pour ta simplicité et à **Élise** pour ses gâteaux incroyables. **A Clarisse G**, merci pour ta

douceur et ta patience en tant que première chef. **A Solène**, merci de pour ta gentillesse, j'ai adoré travailler à tes côtés. **A Arnaud Johnson**, merci pour ce semestre avec Solène, vous avez été des chefs incroyables et des personnes adorables. **A Hervé DUTAU**, merci pour ta pédagogie et d'être le « vieux » sénior le plus fun. **A Bertrand CHAUDLLET**, merci de toujours nous réunir avec tes olympiades, au KS 13 ou dans ton chalet pour la soirée time's up que Nico a oublié. **A Pere Trias**, merci pour toutes les sobremesa. **A Julien MERRIEN**, merci d'avoir été un chef si drôle et pédagogue à la fois. Merci d'avoir apaisé mon internat grâce à votre bienveillance et votre gentillesse en service. **A Khalil BEHI**, merci pour tous ces débats philosophiques sur le sens de la vie. Merci de tous ces échanges et de ces partages sur le banc de l'IPC toujours si enrichissant, surtout en compagnie de **Sanaa**

Sans oublier **la famille de la réanimation DRISSSSSSSS** : aux co internes et aux chefs qui ont réussi à me faire parler Vt, Dip et LATA à 8h du mat... mais aussi à me faire bouffer autant de pizza !! Aux queens de ce service (**Inès, Florence et Laura**), vous aussi êtes belles qu'impressionnantes. Merci pour ce semestre si riche en apprentissage mais aussi en fous rires et en sorties endiablées au Vertigo !! Spéciale dédicace à mon bébé **Léa** et à ma grande frite **Maïa**, vous êtes des cœurs, je vous aime d'amour. Sans oublier les meilleurs DJ que j'ai eu, aussi tarés que différents (**Geoffray, Kaïs et PNB**).

Aux toulonnais, meilleur semestre partagé avec vous. A nos sorties paddle et soirées à l'internat, je nomme d'abord **Flo**, mon pilier de ce semestre notamment dans les soirées folles, **A Amaury** au visage d'ange mais un vrai escroc dans l'âme, **A Coss** et tes histoires de fous aux urgences, **A Clem** et **A Rehane** de vraies beautés fatales mais aussi des filles avec qui j'ai adoré passer du temps.

Sans oublier toute **l'équipe para médicale** que j'ai rencontré à chaque semestre, sans vous la tenue d'un service et de l'hôpital est impossible. J'ai beaucoup appris avec vous, parfois plus qu'avec certains médecins. Merci pour votre patience avec nous et votre bienveillance auprès des patients. J'espère qu'un jour votre travail sera réellement mis en avant. Vous êtes de vraies petites fées. Merci à vou

Table des matières

Article original	2
Introduction	20
Matériels et méthodes	22
Patients.....	22
Analyses de biologie moléculaire	22
Analyse statistique	23
Résultats	24
Patients.....	24
Analyses moléculaires	24
Analyse de survie	24
Rebiopsie	25
Thérapie de deuxième ligne	25
Discussion	26
Références	30
Table 1.....	32
Figure 1.....	33
Figure 2A	34
Figure 2B	34
Figure 3A	35
Figure 3B	35

Article original

Resistance mechanisms profiling in patients with *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer and brain metastases

Marjorie MUSSARD¹, Alice MOGENET¹, L'Houcine OUAFIK^{2,3}, Isabelle NANNI³, Laurent GREILLIER^{1,3}, Pascale TOMASINI^{1,3}

¹ Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations Department, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille University, Marseille, France.

² Aix Marseille Univ ; CNRS, inp, Inst neurophysiopathol, Marseille, France

³ Aix Marseille Univ ; AP-HM, CHU Timone, Oncobiology Department, Marseille, France

⁴ Aix Marseille University, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille, France

Corresponding author: Dr Pascale TOMASINI, MD, PhD

Service d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Thérapeutiques

Hôpital Nord - Chemin des Bourrely - 13915 MARSEILLE CEDEX - France

Email: pascale.tomasini@ap-hm.fr

Tel: +33 4 91 96 59 01 Fax: +33 4 91 96 59 02

Abstract

Background: Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a major cause of cancer-related deaths worldwide, with brain metastases (BMs) being a common occurrence and a poor prognosis factor. The development of molecular targeted therapies, particularly epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), has significantly improved the outcomes of patients with advanced *EGFR*-mutant NSCLC. However, all patients finally undergo disease progression, and understanding the underlying resistance mechanisms is crucial to guide subsequent treatment strategies. This study aimed to describe the resistance mechanisms of EGFR-TKIs in *EGFR*-mutant NSCLC patients with BMs and investigate the frequency and methods of molecular profiling

Material and methods: Between 2015 and 2022, data from 127 patients with *EGFR*-mutant NSCLC and BMs treated with EGFR-TKIs as first line treatment were analyzed in our center. Clinical, molecular, treatment and outcome data were collected.

Results: Among the 127 patients identified, resistance mechanisms were identified in 34.6% of patients, with the most common being *EGFR* T790M mutation (64%), followed by *EGFR* C797S mutation (14%), *MET* amplification (9%), and small-cell lung cancer transformation (4%). Median Overall Survival was significantly longer in patients with identified resistance mechanisms compared to those with no resistance mechanism identified (57.6 months vs. 32.7 months, $p=0.026$). After progression on first-line EGFR-TKI, on intracranial progression group, tissue biopsies provided the highest rate of resistance mechanism identification, in comparison with liquid biopsies.

Discussion: Patients with *EGFR*-mutant advanced NSCLC and BMs showed similar resistance mechanisms and outcomes to those without BM. Liquid biopsies were frequently uninformative, particularly in patients with intracranial progression, highlighting the need for tissue biopsies and exploring alternative non-invasive samples like CSF for assessing BM molecular profile. As a result, patients with BMs suggesting no specific restrictions based on BM presence and must be considered as overall population with *EGFR*-mutant NSCLC.

Introduction

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related mortality in the world (1) (2), especially because it is the first provider of brain metastases (BMs). (3). Median survival after the diagnosis of BMs is actually disappointing: less than 3 months for patients with untreated BMs.(4). The incidence of BMs in NSCLC has been reported as approximately 15% at diagnosis (5) and up to 50% over the course of disease (6). This risk is even higher in NSCLC harboring *EGFR* mutations. *EGFR* mutations are found in 20% of lung adenocarcinoma, especially in women, non-smokers and Asian patients. (7) Most of *EGFR* activating mutations occur in exons 19 to 21. Inframe deletions in exon 19 and L858R point mutation in exon 21 are the two most frequently *EGFR* mutations (8). Rangachari et al. showed that the frequency of BMs in patients with advanced *EGFR*-mutant NSCLC was 24.4% at the time of diagnosis and 46.7% at 3 years of survival (9).

The development of molecular targeted therapy like epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) greatly improved the prognosis of advanced *EGFR*-mutant NSCLC patients. Several phase III studies have demonstrated the benefit of first and second generation EGFR-TKIs such as gefitinib (10), erlotinib (11) and afatinib (12) in this indication. Later, third-generation EGFR-TKIs, such as osimertinib, overcame resistance mechanisms to first-generation EGFR-TKIs as *EGFR* T790M mutation. Osimertinib also has been shown to improve Overall Survival (OS) compared to first generation EGFR-TKIs in the first-line setting (13). Reungwetwattana and al, demonstrated a significant benefit on BMs efficacy with osimertinib versus first or second generation EGFR-TKIs (median intracranial progression-free survival (PFS) not reached with osimertinib versus 13.9 months with first or second generation EGFR-TKIs)(14). Although these results are encouraging, all patients treated with first-line EGFR-TKIs finally undergo disease progression. In the same way, intracranial response to osimertinib is not durable and BMs progression has been reported in 20% of patients with *EGFR*-mutant NSCLC treated with osimertinib (14). These resistances occur through various mechanisms including acquired *EGFR* resistance mutations such as *EGFR* C797S mutation, activation of a bypass track such as *MET* or *HER2* pathways, or pathology shift such as small-cell lung cancer (SCLC) transformation (15). Thus, clinical trials have reported the benefit

of subsequent treatment personalization depending on the resistance mechanism identified. (16) (17)

For this reason, in case of *EGFR*-mutant advanced NSCLC progression, a new tissue or plasma biopsy is now recommended in current practice guidelines (18) to understand resistance mechanisms in order to guide subsequent treatment strategy. However, approximately 50% of patients do not undergo tissue rebiopsy due to several obstacles, including tissue availability or feasibility of the procedure (19). Currently, liquid biopsy is a non-invasive way to identify mutations from circulating tumor DNA (ctDNA) for molecular profiling and provides an alternative method to overcome the limitations of tissue rebiopsy. For patients with BMs, limited data is available on the practice of rebiopsy to identify resistance mechanism to EGFR-TKIs.

The present study was conducted to describe the resistance mechanisms of EGFR-TKIs in patients with *EGFR*-mutant NSCLC and BMs and to determine their impact on OS in this population. The secondary objective was to investigate the frequency and method of molecular resistance mechanism profiling to determine the subsequent treatment for EGFR-TKI.

Materials & Methods

Patients

This descriptive study was conducted in the multidisciplinary oncology & therapeutic innovations department (*Assistance Publique – Hopitaux de Marseille, France*). We selected patients treated between January 2015 and December 2022. Inclusion criteria were: age ≥ 18 , cytologically or pathologically proven advanced NSCLC, BM at the time of diagnosis or during the course of disease, *EGFR* activating mutation, first-line treatment with a first, second or third-generation EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib or lazertinib).

Clinical (age, sex, smoking status, pathology, and treatments), biological (pathology, cytology and molecular profile) and outcome (intracranial progression, survival) data were retrieved from the electronic patient record.

The protocol was submitted and approved by the institution's Data Protection Officer (# 2019-01). A consent form was signed by all patients to allow the use of clinical and biological data collected during routine care for research purposes.

Molecular biology analyses

Molecular biology data were extracted from the routine analysis performed for all patients with advanced NSCLC in the molecular biology platform, following current national cancer institute (INCa) recommendations. For all patients, DNA was extracted from Maxwell RSC DNA FFPE kit or Maxwell RSC Cell DNA for tissue, cytology and peripheral blood samples. NGS (Next Generation Sequencing) was performed on Ion Torrent S5XL ThermoFisher™ platform with a 25-genes panel (OncoPrint™ Solid Tumor DNA Kit PLUS).

Statistical analysis

Patients' characteristics and molecular profiles were described using median and range for continuous variables and percentages for categorical variables. Overall Survival (OS) was defined as the time from EGFR-TKIs initiation to death from any cause. Survival rates were calculated with the Kaplan Meier method and comparisons were performed using the Log-Rank test. Statistical significance was considered for $p < 0.05$.

Results

Patients

In total, 127 patients (31.5% men and 68.5% women) with *EGFR*-mutant NSCLC with BMs were identified. They were mostly non-smokers (45.7%). *EGFR* exon 19 deletion and exon 21 L858R mutation accounted for 93,7% of the *EGFR* mutations found at diagnosis. TP53 was the most frequent co mutation detected at diagnosis in 17.3% of cases. We found 109 patients who had a disease progression: 41 of them (37.6%) had an intracranial progression (isolated or not), 60 patients (55%) had only extracranial progression. Patients and tumor characteristics are provided in Table 1.

Table 1. Patients characteristics

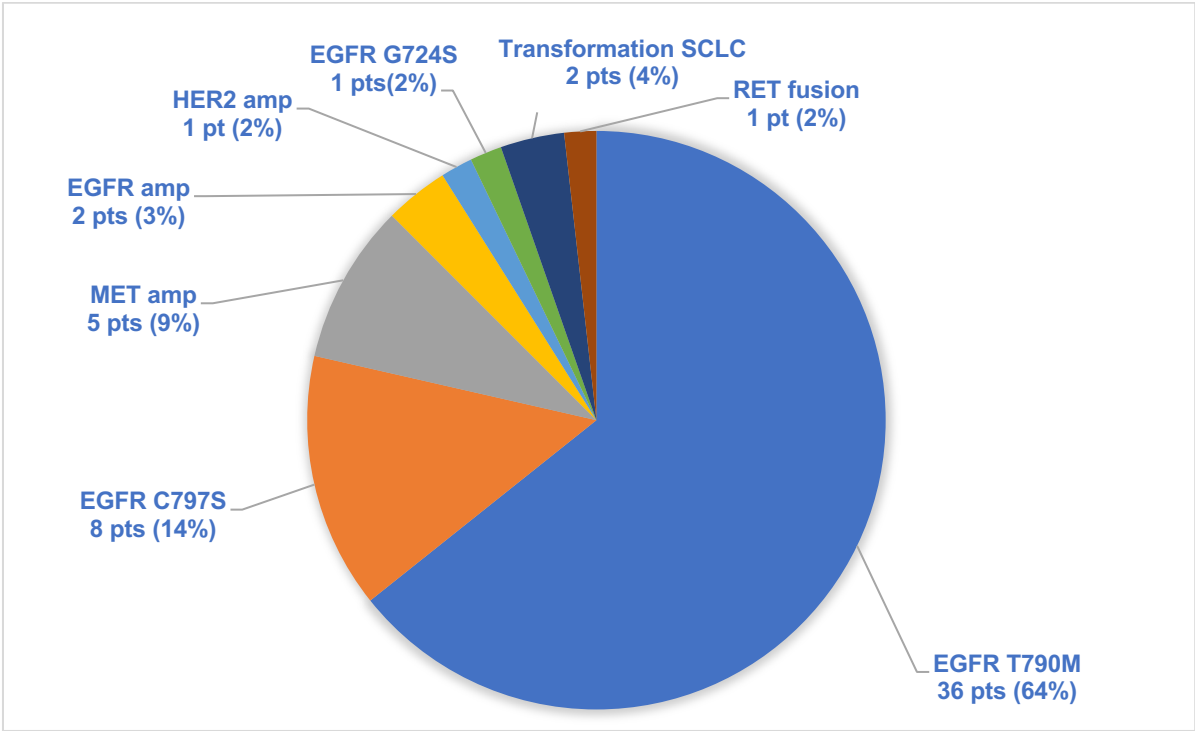
Patients characteristics	n = 127
Age (years)	Median 65 (48-87)
Gender, n (%)	
Female	87 (68.5)
Male	40 (31.5)
Smoking status, n (%)	
Smoker	61 (48.0)
Non smoker	58 (45.7)
Unknown	8 (6.3)
Brain Metastases, n (%)	
At Diagnosis	65 (51.2)
At Progression	62 (48.8)
<i>EGFR</i> Mutation, n (%)	
Del 19	70 (55.1)
Exon 21 L858R	49 (38.6)
Others	8 (6.3)
Co mutations at diagnosis, n (%)	
TP53	22 (17.3)
PIK3CA	1 (0.8)
SMAD4 (+ TP53)	1 (0.8)
DDR2 (+TP53)	1 (0.8)
CTNNB1	2 (1.6)
None	79 (62.2)
Unknown	21 (16.5)
Resistance mutation, (n=55)	
<i>EGFR</i> T790M	35 (63.6)
<i>EGFR</i> C797S	8 (14.6)
MET amp	5 (9.1)
Pathology transformation	2 (3.6)
Others	5 (9.1)
<i>EGFR</i> -TKI treatment first-line, n (%)	
Erlotinib	21 (16.5)
Gefitinib	59 (46.5)

Afatinib	14 (11.0)
Osimertinib	31 (24.4)
Lazertinib	1 (0.8)
Others	1 (0.8)
Site of progression after <i>EGFR</i> -TKI treatment first-line (n=109)	
Brain progression	41 (37.6)
Other progression site	60 (55.0)
Unknown	8 (7.4)
Documentation at progression after <i>EGFR</i> -TKI treatment first-line (n=101)	
Histology	57 (56.4)
Cytology	4 (4.0)
Liquid biopsy	25 (24.7)
Unknown	3 (3.0)
None	12 (11.9)

Molecular analyses

For our population of 127 patients, resistance mechanism was found for 44 of them (34.6%). All resistance mechanism at any level of progression, we reported 64% *EGFR* T790M, 14% *EGFR* C797S, 9% *MET* amplification, 4% SCLC transformation, 3% *EGFR* amplification, 2% *HER2* amplification, 2% *EGFR* G724S and 2% *RET* fusions (Figure 1).

Figure 1. Patients with resistance mechanism. Pt = patient



Survival analysis

The median OS of patients with or without an identified resistance mechanism was 57.6 months versus 32.7 months respectively (HR= 0.47 (CI 95% 0.24-0.96) $p=0.026$) (Figure 2A). In addition, we focused on the population receiving first- or second line osimertinib. The median OS of this population with or without an identified resistance mechanism was 43,2 months versus 34.9 months. Respectively no statistically significant difference was found between these groups for OS ($p=0.6$) (Figure 2B)

Figure 2A. Kaplan-Meier curves for overall survival in overall population

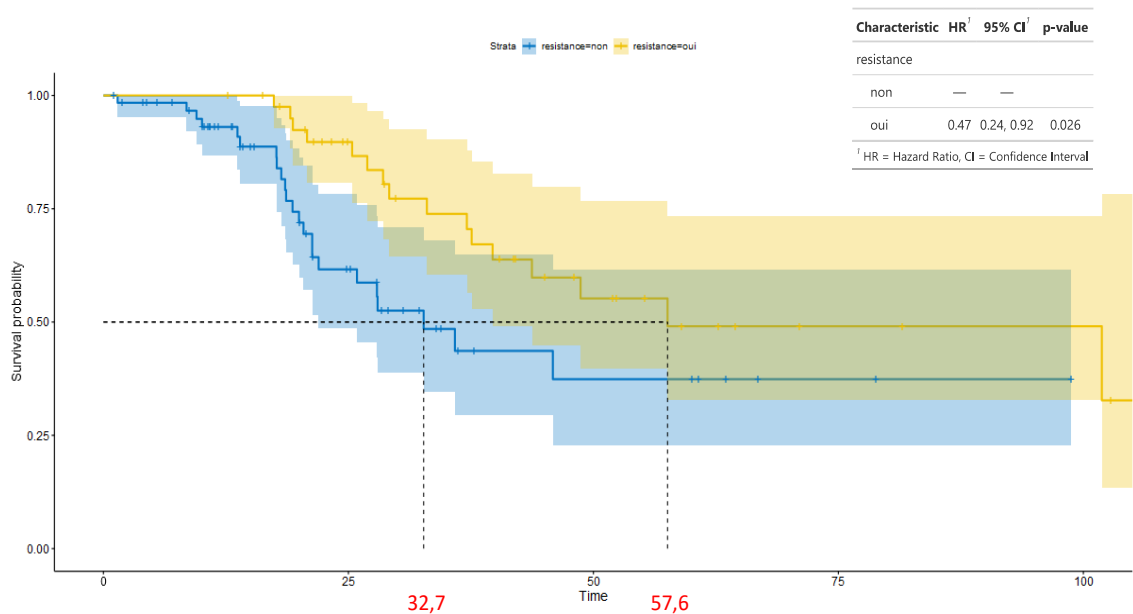
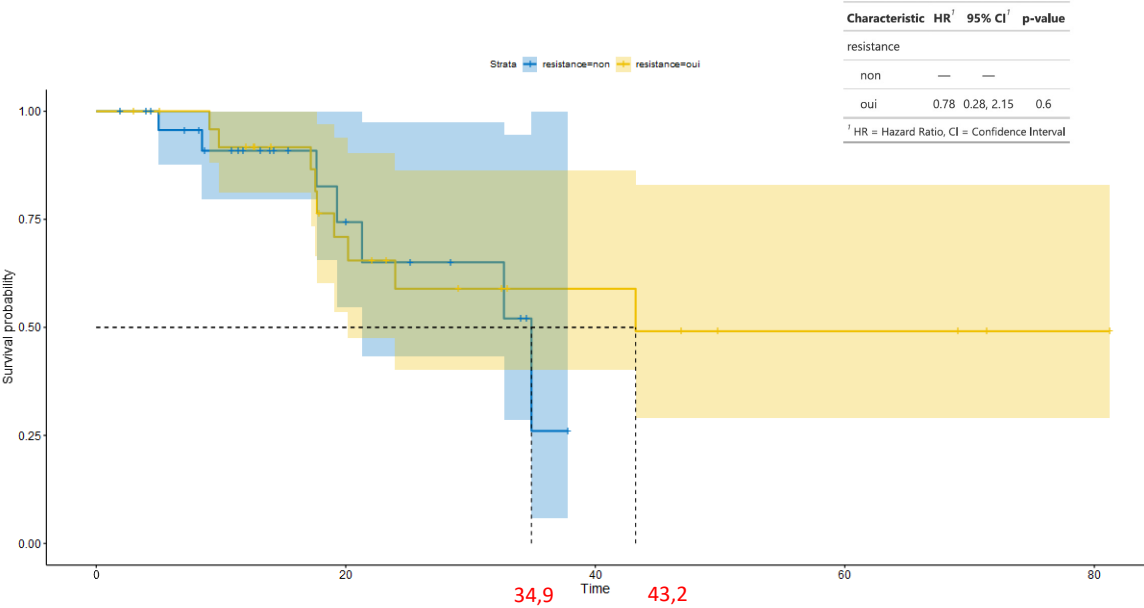


Figure 2B. Kaplan-Meier curves for overall survival in osimertinib population



Re biopsy

Out of the 109 patients with disease progression after a first-line EGFR-TKI, 91 patients (83.5%) underwent a re-biopsy. As showed in Figure 3A, we found 87.8% of re-biopsy for patients with intracranial progression, 83.3% for patients with extracranial progression and 62.5% for patients with unknow progression site. Among those with intracranial progression, a large majority (66.7%) of these samples were tissue biopsy (12.5% from BM site and 87.5% from other metastases), but cytological samples (2.8%) and liquid biopsies (0.5%) were also collected. 36 patients had at least two sample collections at the time of progression.

The proportion of patients with identified resistance mechanism was higher in the pathological documentation for both groups: 71.7% in the extracranial progression group and 41.6% in the intracranial progression group. Re biopsy and molecular analysis details are summarized in Figure 3B.

Figure 3A. Flow-chart. *ctDNA = circulating tumor DNA*

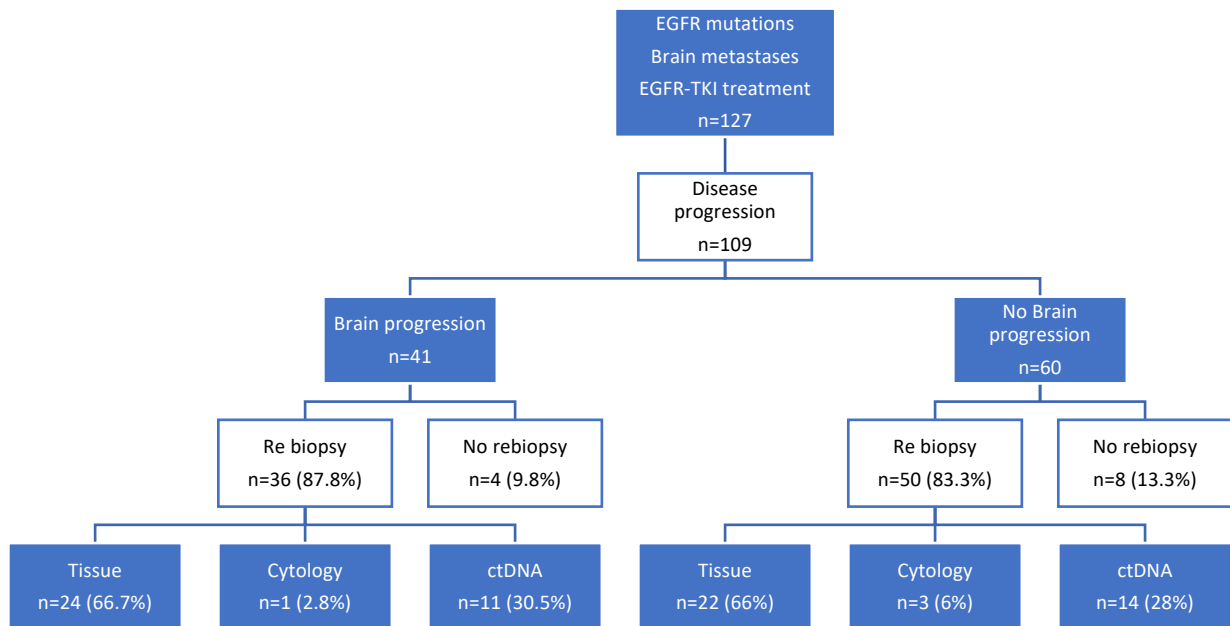
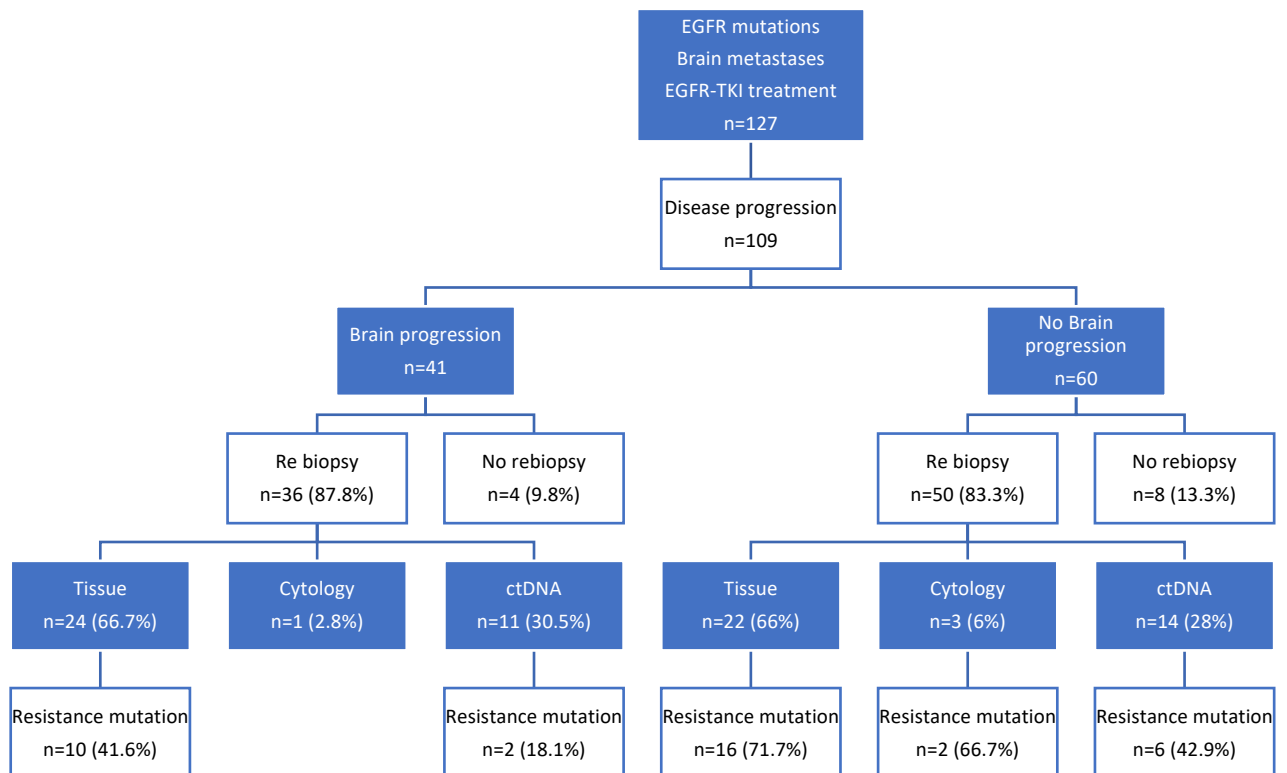


Figure 3B. Flow chart with resistance mechanisms.

ctDNA = circulating tumor DNA



Second-line therapy

Of the 109 patients who experienced disease progression, 81 patients (74.3%) received second-line therapy (49.4% with biopsy-guided targeted therapy and 50.6% with standard therapy), 24 patients (22%) with ablation therapy for local tumor progression with or without continued first-line *EGFR*-TKI and 4 patients (3.7%) with an unknown therapy.

Discussion

Despite improvement of *EGFR*-mutant advanced NSCLC patients' survival, the prognosis of patients with BMs remains poor. Therefore, an understanding of resistance mechanisms is critical for this population. In this study, we investigated the frequency and method of molecular profiling as well as the resistance mechanisms found in patients with BMs from *EGFR*-mutant advanced NSCLC.

Our population's demographic characteristics (gender, smoking status and *EGFR* mutation) were in line with those commonly described in patients with *EGFR*-mutant advanced NSCLC (7).

In the present study, we assessed the identification of a resistance mechanism in this population. Among 109 patients who progressed upon a first-line *EGFR*-TKIs, we identified 60% T790M *EGFR* mutations, which was consistent with historical data (20). Studies showed loss of T790M after progression was associated with development of alternative competing resistance mechanisms, earlier development of new metastatic sites of disease and a poorer performance status, contributing to the shorter survival of these patients. The emergence of alternative resistance mechanisms such as C797S *EGFR* mutations, *MET* amplification and SCLC transformation have been described and was consistent with our BMs population (14%, 9% and 4% respectively). A range of targeted treatment approaches are now in development to overcome resistance to *EGFR*-TKIs in *EGFR*-mutant NSCLC especially anti-*MET* or anti-C797S *EGFR* mutations (16,17). It suggests that in patients with BMs from *EGFR*-mutant advanced NSCLC, with a poor prognosis, personalized second-line treatment with targeted therapies should be a priority to improve their prognosis. In addition, survival analysis showed longer OS for patients with an identified resistance mechanism. These findings are consistent with previous studies of patients with *EGFR*-mutant NSCLC: Oxnard and al identified a significantly better post progression survival in the T790M muted group (19 versus 12 months $p=0.036$) (20). As a result, patients with BMs from *EGFR*-mutant NSCLC must be considered as the overall population of patients with *EGFR*-mutant NSCLC in practice.

After progression on first-line EGFR-TKI, a redocumentation from tissue or liquid biopsy is recommended to identify molecular resistance mechanisms and to guide subsequent treatment. In our study, among patients with extra cranial progression, 22 tissue biopsies and 14 liquid biopsies allowed to identify 71.7% and 42.9% resistance mechanisms respectively. These results were similar with the general population of patients with *EGFR*-mutant NSCLC. The low rate of resistance mechanisms found with liquid biopsy can be explained by the low sensitivity of ctDNA profiling (21) and enhances the need for a tissue biopsy when liquid biopsy reveals no mutation. Furthermore, in our study, we focused on patients with intra cranial progression. In this population, 24 tissue biopsies (including 3 from BM) and 11 liquid biopsies were performed and identified 41.6% and 18.1% resistance mechanisms respectively. On one hand, the difficulty to obtain brain tissue samples to identify the molecular profiles of BMs could explain our results. On the other hand, the non-contribution of liquid biopsy in these patients can be explained by physical obstacles such as the blood-brain barrier (BBB) preventing ctDNA from BMs to be found in the peripheral blood (22). To improve BMs molecular profiling, we may need to perform invasive procedures on brain tissue as often as possible. If tissue samples are not available, liquid biopsies using cerebrospinal fluid (CSF) could be a good alternative for molecular monitoring of BMs at progression with minimally invasive procedures.

The present study has several limitations. Firstly, it is a retrospective and monocentric design. Secondly, we collected data since 2015 with a heterogeneous population because of the use of osimertinib versus others EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib and afatinib). This may have an impact on our results such as the survival analysis, the type of resistance mechanisms (15) or the site of progression. Indeed, in the FLAURA trial, patients with BMs treated with osimertinib showed a 52% risk reduction in disease progression or death compared with standard care EGFR-TKIs which have poor BBB permeability (14,23). The techniques used for molecular profiling were also heterogeneous. For patients selected between 2015 and 2017, samples were analyzed by Sanger sequencing following national and international guidelines for molecular profiling. After 2017, next generation sequencing (NGS) was routinely used for molecular profiling (24). Given the current limitations of tissue re-biopsy

methods, continued development and optimization of such assays are essential to improve outcomes for patients with *EGFR*-mutant NSCLC.

In conclusion, we conducted the first study assessing the real-life resistance mechanisms profiling of patients with *EGFR*-mutant advanced NSCLC and BMs after progression on EGFR-TKIs. We showed that these patients had similar mechanisms of resistance and outcomes than patients with *EGFR*-mutant NSCLC without BMs. In particular, they have longer OS after the identification of a resistance mechanism. For this reason, this specific population of *EGFR*-mutant NSCLC with BMs should be treated as the overall population, with no specific restriction due to the presence of BMs. We also investigated the type of rebiopsy performed. Liquid biopsies were often non-contributive, especially in the specific population of patients with intracranial progression. These results highlight the need to consider tissue biopsy as often as possible and to study new samples such as CSF as a non-invasive way to assess BMs molecular profile.

Finally, this particular population of patients with BMs from *EGFR*-mutant NSCLC is very similar from the general population of patients with *EGFR*-mutant NSCLC in terms of molecular mechanisms of resistance to EGFR-TKIs and should be managed in the same way. This may be due to the very important incidence of BMs in *EGFR*-mutant NSCLC compared with BMs in *EGFR*-wild-type NSCLC leading to consider BMs as a common population in this oncogenic addiction. An exception could be made for patients with intracranial progression for whom non-invasive rebiopsy procedures such as blood liquid biopsies are often non-contributive. For these patients, new samples should be investigated for the identification of resistance mechanisms to EGFR-TKIs such as CSF samples.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CAA Cancer J Clin.* janv 2021;71(1):7-33.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health.* 22 janv 2019;85(1):8.
3. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 1 juin 2017;3(6):827.
4. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* oct 2014;86(1):78-84.
5. Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *The Lancet Oncology.* janv 2018;19(1):e33-42.
6. Chargari C, Dhermain F. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules : du traitement standardisé au traitement personnalisé. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* sept 2013;5(5):547-56.
7. Tseng CH, Chiang CJ, Tseng JS, Yang TY, Hsu KH, Chen KC, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 17 nov 2017;8(58):98384-93.
8. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther.* janv 2022;26(1):7-18.
9. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* avr 2015;88(1):108-11.
10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):947-57.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* mars 2012;13(3):239-46.
12. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung

adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*. févr 2015;16(2):141-51.

13. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2 janv 2020;382(1):41-50.

14. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 20 nov 2018;36(33):3290-7.

15. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 29 oct 2019;121(9):725-37.

16. Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, Cho BC, Yu H, Kim SW, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with *EGFR* mutation-positive, *MET*-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on *EGFR* tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. mars 2020;21(3):373-86.

17. Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Lee JS, Han JY, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an *EGFR*-*MET* bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced *EGFR* NSCLC. *Annals of Oncology*. sept 2020;31:S813.

18. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):863-70.

19. Kim TO, Oh IJ, Kho BG, Park HY, Chang JS, Park CK, et al. Feasibility of re-biopsy and *EGFR* mutation analysis in patients with non-small cell lung cancer: Feasibility of re-biopsy in NSCLC. *Thorac Cancer*. juill 2018;9(7):856-64.

20. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors in *EGFR*-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clinical Cancer Research*. 15 mars 2011;17(6):1616-22.

21. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrance R, Paweletz CP, Cantarini M, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 1 oct 2016;34(28):3375-82.

22. Aldea M, Hendriks L, Mezquita L, Jovelet C, Planchard D, Auclin E, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Patients with Oncogene-Addicted NSCLC With Isolated Central Nervous System Progression. *Journal of Thoracic Oncology*. mars 2020;15(3):383-91.

23. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, et al. Preclinical Comparison of the Blood–brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clinical Cancer Research*. 1 janv 2021;27(1):189-201.
24. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology*. 3 sept 2021;10(9):864.

Abbreviations

NSCLC = Non-small-cell lung cancer

BMs = Brain metastases

EGFR-TKIs = epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

OS = overall survival

PFS = progression-free survival

SCLC = small-cell lung cancer

ctDNA = circulating tumor DNA

BBB = blood-brain barrier

CSF = cerebrospinal fluid

NGS = next generation sequencing

Introduction

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la principale cause de mortalité liée au cancer dans le monde (1,2) en particulier en raison de sa prédisposition à induire des métastases cérébrales (MC) (3). En effet, la médiane de survie après le diagnostic de MC est actuellement décevante avec moins de 3 mois pour les patients non traités (4). L'incidence des MC dans le CBNPC est d'environ 15% au moment du diagnostic (5) et jusqu'à 50 % au cours de l'évolution de la maladie (6). Celle-ci est encore plus élevée dans les CBNPC porteurs de mutations de l'*EGFR*. Les mutations de l'*EGFR* sont retrouvées dans 20 % des adénocarcinomes pulmonaires, en particulier chez les femmes, les non-fumeurs et les patients asiatiques (7). Les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 sont les deux mutations de l'*EGFR* les plus fréquentes (8). Rangachari et al. ont montré que la fréquence des MC chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* était de 24,4 % au moment du diagnostic et de 46,7 % à 3 ans de survie (9).

Le développement de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'*EGFR* (ITK de l'*EGFR*) a considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de CBNPC avancé porteurs de mutations de l'*EGFR*. Plusieurs études de phase III ont démontré le bénéfice des ITK de l'*EGFR* de première et deuxième génération tels que le géfitinib(10), l'erlotinib (11) et l'afatinib (12). Récemment, les ITK de troisième génération de l'*EGFR*, tels que l'osimertinib, ont surmonté les mécanismes de résistance aux ITK de première et deuxième génération, tels que la mutation T790M de l'*EGFR*. L'osimertinib est désormais le traitement de référence dans cette indication devant un bénéfice significatif sur la survie globale (SG) par rapport aux ITK de première et de deuxième génération (13). De plus, Reungwetwattana et al, ont démontré que l'osimertinib avait un bénéfice particulièrement significatif par rapport aux ITK de l'*EGFR* de première et deuxième génération dans les MC en termes de survie sans progression (SSP) (médiane non atteinte avec l'osimertinib versus 13,9 mois avec les ITK de l'*EGFR* de première ou deuxième génération)(14). Cependant, malgré ces résultats encourageants, les patients traités par des ITK finissent par présenter une progression de la maladie. Il en est de même pour la réponse intracrânienne à l'osimertinib qui n'est pas durable, avec une progression des MC rapportée chez 20 % des patients atteints de CBNPC porteurs

de mutations de *l'EGFR* traités par l'osimertinib (14). Ces résistances surviennent par divers mécanismes, notamment l'acquisition de mutations de résistance de *l'EGFR* telles que la mutation C797S de *l'EGFR*, l'activation de voies de contournement telles que les voies *MET* ou *HER2*, ou un changement de l'histopathologie tel qu'une transformation en cancer bronchique à petites cellules (CBPC)(15). Néanmoins, il existe d'autres schémas thérapeutiques qui sont en cours d'évaluation et qui donnent des résultats intéressants pour traiter les patients présentant ces mécanismes de résistance aux ITK de l'EGFR.(16,17).

En cas de progression sous ITK de l'EGFR, une biopsie tissulaire ou plasmatique est recommandée afin de comprendre les mécanismes de résistance et de guider la stratégie thérapeutique ultérieure(18). Cependant, environ 50 % des patients ne bénéficient pas de cette procédure en raison de plusieurs obstacles, tels que l'accessibilité de certains sites tissulaires de progression(19). Actuellement, la biopsie liquide est une méthode non invasive permettant d'identifier les mutations de l'ADN tumoral circulant (ADNct) pour établir le profil moléculaire, offrant ainsi une alternative pour surmonter les limites de la rebiopsie tissulaire. Pour les patients présentant des MC, il n'existe que des données limitées sur la pratique de la rebiopsie pour identifier les mécanismes de résistance aux ITK de l'EGFR.

Cette étude a pour objectif de décrire les mécanismes de résistance des ITK de l'EGFR chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de *l'EGFR* avec MC et de déterminer leur impact sur la SG dans cette population. L'objectif secondaire est d'étudier la fréquence et la méthode d'identification des mécanismes de résistance afin de déterminer le traitement ultérieur par ITK de l'EGFR dans cette population.

Matériels et méthodes

Patients

Cette étude descriptive a été menée dans le service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, France. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge \geq 18 ans, CBPNC avancé prouvé cytologiquement ou histologiquement, MC au moment du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie, mutation activatrice de l'*EGFR*, traitement par un ITK de l'*EGFR* de première, deuxième ou troisième génération (géfitinib, érlotinib, afatinib, osimertinib ou lazertinib). Nous avons sélectionné des patients traités entre janvier 2015 et décembre 2022.

Les données cliniques (âge, sexe, tabagisme, histopathologie et traitements), biologiques (anatomopathologie, cytologie et profil moléculaire) et de survie ont été extraits du dossier électronique des patients.

Le protocole a été soumis et approuvé par le délégué de la protection des données de l'institution sous le numéro (# 2019-01). Un formulaire de consentement a été signé par tous les patients pour permettre l'utilisation des données cliniques et biologiques recueillies lors des soins de routine à des fins de recherche.

Analyses de biologie moléculaire

Les données de biologie moléculaire ont été extraites des analyses de routine réalisées pour tous les patients atteints de CBNPC avancé sur la plateforme de biologie moléculaire, conformément aux recommandations de l'Institut national du cancer (INCa). Pour tous les patients, l'ADN des cellules a été extrait à partir du kit Maxwell RSC DNA FFPE ou du kit Maxwell RSC Cell DNA pour les échantillons histologiques, cytologiques et liquide. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a été réalisé sur la plateforme Ion Torrent S5XL ThermoFischer™ avec un panel de 25 gènes (Oncomine™ Solid Tumor DNA Kit PLUS).

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients et les profils moléculaires ont été décrits en utilisant la médiane et l'intervalle pour les variables continues et les pourcentages pour les variables catégorielles. La SG a été définie comme le temps écoulé entre le début du traitement par EGFR-TKI et le décès toutes causes confondues. Les taux de survie ont été calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test du Log-Rank. Une significativité statistique a été considérée pour $p < 0,05$.

Résultats

Patients

Au total, 127 patients (31,5% d'hommes et 68,5% de femmes) atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* et MC ont été identifiés. Ils étaient principalement non-fumeurs (45,7%). Les délétions de l'exon 19 de l'*EGFR* et la mutation L858R de l'exon 21 représentaient 93,7% des mutations de l'*EGFR* au diagnostic. TP53 était la co-mutation la plus fréquente détectée au moment du diagnostic dans 17,3% des cas. Nous avons trouvé 109 patients ayant présenté une progression de la maladie : 41 d'entre eux (37,6%) ont présenté une progression intracrânienne (isolée ou non) et 60 patients (55%) ont présenté une progression exclusivement extracrânienne. Les caractéristiques des patients sont fournies dans le Tableau 1.

Analyses moléculaires

Sur les 127 patients, nous avons identifié 44 mécanismes de résistance (34,6%). Parmi eux, nous avons observé 64% de T790M de l'*EGFR*, 14% de C797S de l'*EGFR*, 9% d'amplification de *MET*, 4% de transformation en *CBPC*, 3% d'amplification de l'*EGFR*, 2% d'amplification de *HER2*, 2% de G724S de l'*EGFR* et 2% de fusion *RET* (Figure 1).

Analyse de survie

La médiane de survie globale (SG) des patients avec ou sans mécanisme de résistance identifié était de 57,6 mois contre 32,7 mois respectivement (HR = 0,47 (IC à 95% 0,24-0,96), $p = 0,026$) (Figure 2A). De plus, nous nous sommes concentrés sur la population recevant de l'osimertinib. La médiane de survie de cette population avec ou sans mécanisme de résistance identifié était de 43,2 mois contre 34,9 mois respectivement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces groupes en termes de SG ($p = 0,6$) (Figure 2B).

Rebiopsie

Sur les 109 patients présentant une progression de la maladie après un traitement initial par EGFR-TKI, 91 (83,5 %) ont subi une nouvelle biopsie. Comme le montre la Figure 3A, sur les 41 patients présentant une progression intracrânienne, 36 (87,8%) ont bénéficié d'une rebiopsie et sur les 60 patients présentant une progression extracrânienne, 50 (83,3%) ont bénéficié également d'une rebiopsie. Parmi les patients présentant une progression intracrânienne, une grande majorité (66,7 %) de ces échantillons étaient des biopsies tissulaires (12,5 % provenant du tissu cérébral et 87,5 % provenant d'autres tissus extra cérébraux), mais des échantillons cytologiques (2,8 %) et des biopsies liquides (0,5 %) ont également été prélevés. 36 patients ont eu au moins deux prélèvements au moment de la progression.

La proportion de patients dont le mécanisme de résistance a été identifié était plus élevée dans la documentation histologique pour les deux groupes : 71,7 % dans le groupe présentant une progression extracrânienne et 41,6 % dans le groupe présentant une progression intracrânienne. Les détails des rebiopsies et des analyses moléculaires sont résumés dans la Figure 3B.

Thérapie de deuxième ligne

Parmi les 109 patients ayant connu une progression de la maladie, 81 patients (74,3%) ont reçu une thérapie de deuxième ligne (49,4% avec une thérapie ciblée guidée par redocumentation et 50,6% avec un traitement systémique), 24 patients (22%) ont reçu un traitement d'ablation pour la progression tumorale locale avec ou sans poursuite du traitement de première ligne par EGFR-TKI, et 4 patients (3,7%) ont reçu une thérapie inconnue.

Discussion

Malgré les progrès en termes de survie des patients atteints de CBNPC au stade avancé avec mutation de *l'EGFR*, le pronostic des patients atteints de MC reste mauvais. Par conséquent, une meilleure compréhension des mécanismes de résistance et de leur impact est essentielle pour la prise en charge de cette population. Dans cette étude, nous avons examiné la fréquence et la méthode d'identification de ces mécanismes de résistance chez les patients atteints de CBNPC au stade avancé avec mutation de *l'EGFR* et des MC.

Les caractéristiques démographiques de notre population (sexe, tabagisme et mutation de *l'EGFR*) étaient conformes à celles couramment décrites chez les patients atteints de CBNPC avancé avec mutation de *l'EGFR* (7).

Dans la présente étude, nous avons évalué l'identification d'un mécanisme de résistance dans cette population. Parmi les 109 patients qui ont présenté une progression après un traitement de première ligne par ITK de *l'EGFR*, nous avons identifié des mutations T790M de *l'EGFR* chez 60% d'entre eux, ce qui était conforme aux données historiques (24). Des études soutiennent que la perte de la mutation T790M après la progression était associée au développement de mécanismes de résistance alternatifs concurrents, à une apparition plus précoce de nouveaux sites métastatiques de la maladie et à un mauvais état général, contribuant à une survie plus courte de ces patients. L'émergence de mécanismes de résistance alternatifs tels que les mutations C797S de *l'EGFR*, l'amplification du *MET* et la transformation en CBPC a été décrite et était conforme à notre population de patients atteints de CBNPC avec des MC (respectivement 14%, 9% et 4%). Diverses approches de traitement ciblé sont actuellement en développement pour surmonter la résistance aux ITK de *l'EGFR* dans le CBNPC porteur de mutations de *l'EGFR*, en particulier les anti-*MET* ou les anti-mutations C797S de *l'EGFR* (16)(17). Cela suggère que les patients atteints de CBNPC avec des MC et des mutations de *l'EGFR*, présente des similitudes avec les patients atteints de CBNPC avec des mutations de *l'EGFR*. De plus, l'analyse de survie a montré une survie globale plus longue chez les patients atteints de MC présentant un mécanisme de résistance. Ces résultats sont conformes à des études précédentes sur des patients atteints de CBNPC avec des mutations de *l'EGFR*, comme le travail

réalisé par Oxnard et al. qui ont identifié une survie significativement meilleure après la progression dans le groupe avec la mutation T790M (19 mois contre 12 mois, $p=0,036$) (20). En conséquence, les patients atteints de CBNPC avec des MC et des mutations de l'*EGFR* doivent être considérés comme faisant partie de la population des patients atteints de CBNPC avec des mutations de l'*EGFR* pour la pratique.

Après progression sous première ligne par EGFR-TKI, une redocumentation à partir d'une biopsie tissulaire ou liquide est recommandée pour identifier les mécanismes de résistance moléculaire et orienter le traitement ultérieur. Dans notre étude, parmi les patients présentant une progression extra-cérébrale, 22 biopsies tissulaires et 14 biopsies liquides ont permis d'identifier respectivement 71,7 % et 42,9% des mécanismes de résistance. Ces résultats étaient similaires à la population générale de patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR*. Le faible taux de mécanismes de résistance trouvé avec la biopsie liquide peut s'expliquer par la faible sensibilité de détection de l'ADN tumoral circulant (ADNct) (21) et souligne la nécessité d'une biopsie tissulaire lorsque la biopsie liquide ne révèle aucune mutation. De plus, dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur les patients présentant une progression intra-cérébrale. Dans cette population, 24 biopsies tissulaires (dont 3 provenant du cerveau) et 11 biopsies liquides ont été réalisées et ont permis d'identifier respectivement 41,6 % et 18,1 % des mécanismes de résistance. D'une part, la difficulté d'obtenir des échantillons de tissu cérébral pour identifier les profils moléculaires des MC pourrait expliquer nos résultats. D'autre part, la non-contribution de la biopsie liquide chez ces patients peut s'expliquer par des obstacles physiques tels que la barrière hémato-encéphalique (BHE) empêchant l'ADN circulant provenant des MC d'être détecté dans le sang périphérique (22). En conséquence, afin d'améliorer l'évaluation du profil moléculaire des MC, il semble nécessaire de réaliser des procédures invasives sur le tissu cérébral aussi souvent que possible. Si des échantillons de tissu ne sont pas disponibles, les biopsies liquides utilisant le liquide céphalorachidien (LCR) pourraient constituer une bonne alternative pour le suivi moléculaire des MC lors de la progression, avec des procédures peu invasives.

La présente étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Ensuite, nous avons collecté des données depuis 2015 avec une population hétérogène en raison de l'utilisation de osimertinib par

rapport aux autres ITK de l'*EGFR* (gefitinib, erlotinib et afatinib). Cela peut avoir un impact sur nos résultats, tels que l'analyse de survie, le type de mécanismes de résistance (15) ou le site de progression. En effet, dans l'essai FLAURA, les patients atteints de MC traités par osimertinib ont présenté une réduction de 52% du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport aux soins standard avec des ITK de l'*EGFR* (14). Cette différence peut s'expliquer par la faible perméabilité de la BHE aux autres EGFR-TKI(21). Dans cette étude, il est également à noter une hétérogénéité des techniques utilisées pour l'identification des mécanismes de résistance. En effet, entre 2015 et 2017, les échantillons sélectionnés ont été analysés par séquençage de Sanger selon les directives nationales et internationales pour le profilage moléculaire. Après 2017, le séquençage de nouvelle génération (NGS) a été systématiquement utilisé pour l'étude de ce profilage permettant une analyse du génome plus importante et de meilleure résolution (22). Étant donné les limites actuelles des méthodes de rebiopsie tissulaire, le développement continu et l'optimisation de telles analyses sont essentiels pour améliorer les résultats chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR*.

En conclusion, nous avons mené la première étude évaluant les mécanismes de résistance aux EGFR-TKI chez les patients atteints de CBNPC au stade avancé muté *EGFR* avec MC. Nous avons montré que ces patients présentaient des mécanismes de résistance et des données de survie similaires à ceux des patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* sans MC. En effet, la survie globale des patients avec MC était meilleure si un mécanisme de résistance était identifié, ce qui est concordant avec les données disponibles dans les CBNPC avec mutation de l'*EGFR* sans MC. Pour cette raison, cette population spécifique de patients atteints de CBNPC muté *EGFR* avec MC devrait être traitée de la même manière que l'ensemble de la population, sans restriction spécifique liée à la présence de MC. Par la suite nous nous sommes intéressés au type de rebiopsie effectué. Les biopsies liquides étaient souvent non contributives, en particulier chez les patients présentant une progression intra-cérébrale. Ces résultats soulignent la nécessité de considérer la biopsie tissulaire notamment au niveau cérébral aussi souvent que possible et d'étudier de nouveaux échantillons tels que le liquide céphalorachidien (LCR) comme moyen non invasif d'évaluer le profil moléculaire des MC.

Au total, notre travail a permis de confirmer que la population de patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* avec MC présente un profil moléculaire, après progression sous EGFR-TKI, similaire à la population générale de CBNPC au stade avancé avec mutation de l'*EGFR*. Compte tenu de la prévalence des MC chez les patients atteints de CBNPC muté *EGFR*, nos données confirment l'importance de ne pas modifier la stratégie à progression en fonction de la présence de MC. Des travaux futurs devront explorer de nouvelles méthodes de redocumentation non invasives et représentatives du profil moléculaire cérébral, telles que le LCR.

Références

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 22 janv 2019;85(1):8.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA A Cancer J Clin*. janv 2021;71(1):7-33.
3. Spurduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827.
4. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. oct 2014;86(1):78-84.
5. Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *The Lancet Oncology*. janv 2018;19(1):e33-42.
6. Chargari C, Dhermain F. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules : du traitement standardisé au traitement personnalisé. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. sept 2013;5(5):547-56.
7. Tseng CH, Chiang CJ, Tseng JS, Yang TY, Hsu KH, Chen KC, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 17 nov 2017;8(58):98384-93.
8. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. janv 2022;26(1):7-18.
9. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. avr 2015;88(1):108-11.
10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 3 sept 2009;361(10):947-57.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. mars 2012;13(3):239-46.
12. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung

adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*. févr 2015;16(2):141-51.

13. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2 janv 2020;382(1):41-50.

14. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 20 nov 2018;36(33):3290-7.

15. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 29 oct 2019;121(9):725-37.

16. Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Lee JS, Han JY, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an *EGFR*-*MET* bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced *EGFR* NSCLC. *Annals of Oncology*. sept 2020;31:S813.

17. Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, Cho BC, Yu H, Kim SW, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with *EGFR* mutation-positive, *MET*-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on *EGFR* tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. mars 2020;21(3):373-86.

18. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):863-70.

19. Kim TO, Oh IJ, Kho BG, Park HY, Chang JS, Park CK, et al. Feasibility of re-biopsy and *EGFR* mutation analysis in patients with non-small cell lung cancer: Feasibility of re-biopsy in NSCLC. *Thorac Cancer*. juill 2018;9(7):856-64.

20. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors in *EGFR*-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clinical Cancer Research*. 15 mars 2011;17(6):1616-22.

21. Colclough N, Chen K, Johnström P, Strittmatter N, Yan Y, Wrigley GL, et al. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other *EGFR* TKIs. *Clinical Cancer Research*. 1 janv 2021;27(1):189-201.

22. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology*. 3 sept 2021;10(9):864.

Annexes

Table 1

Caractéristiques des patients	n = 127
Age (années)	Médiane 65 (48-87)
Sexe, n (%)	
Féminin	87 (68.5)
Masculin	40 (31.5)
Statut tabagique, n (%)	
Fumeur	61 (48.0)
Non-fumeur	58 (45.7)
Non connu	8 (6.3)
Métastases cérébrales, n (%)	
Au diagnostic	65 (51.2)
A progression	62 (48.8)
Mutation de l' <i>EGFR</i> , n (%)	
Del 19	70 (55.1)
Exon 21 L858R	49 (38.6)
Autres	8 (6.3)
Co mutations au diagnostic, n (%)	
<i>TP53</i>	22 (17.3)
<i>PIK3CA</i>	1 (0.8)
<i>SMAD4</i> (+ <i>TP53</i>)	1 (0.8)
<i>DDR2</i> (+ <i>TP53</i>)	1 (0.8)
<i>CTNNB1</i>	2 (1.6)
Aucun	79 (62.2)
Non connu	21 (16.5)
Mutations de résistance, (n=55)	
<i>EGFR T790M</i>	35 (63.6)
<i>EGFR C797S</i>	8 (14.6)
Amplification de <i>MET</i>	5 (9.1)
Transformations histologiques	2 (3.6)
Autres	5 (9.1)
TKI de l' <i>EGFR</i> en 1 ^{ère} ligne, n (%)	
Erlotinib	21 (16.5)
Gefitinib	59 (46.5)
Afatinib	14 (11.0)
Osimertinib	31 (24.4)
Lazertinib	1 (0.8)
Autres	1 (0.8)
Site de progression après TKI de l' <i>EGFR</i> en 1 ^{ère} ligne (n=109)	
Progression cérébrale	41 (37.6)
Progression extra cérébrale	60 (55.0)
Non connu	8 (7.4)
Documentation à progression après TKI de l' <i>EGFR</i> en 1 ^{ère} ligne (n=101)	
Histologie	57 (56.4)

Cytologie	4 (4.0)
Biopsie liquide	25 (24.7)
Non connu	3 (3.0)
Aucun	12 (11.9)

Figure 1

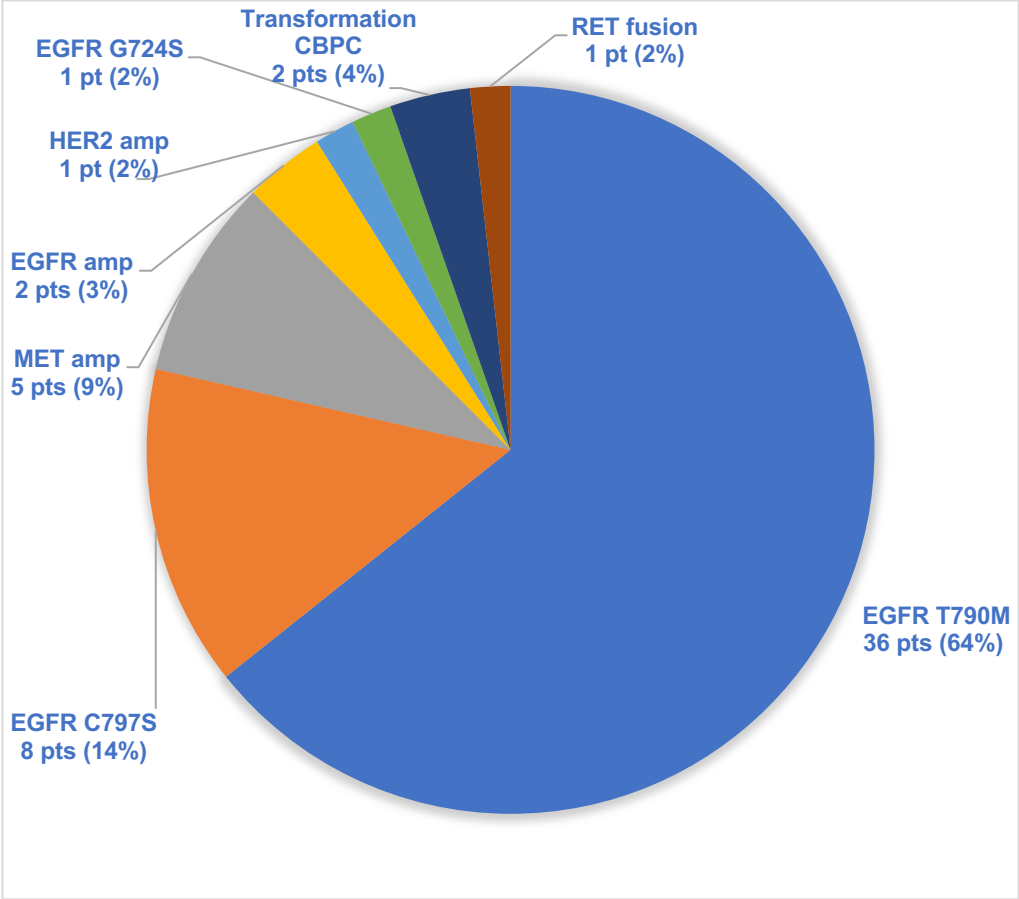


Figure 2A

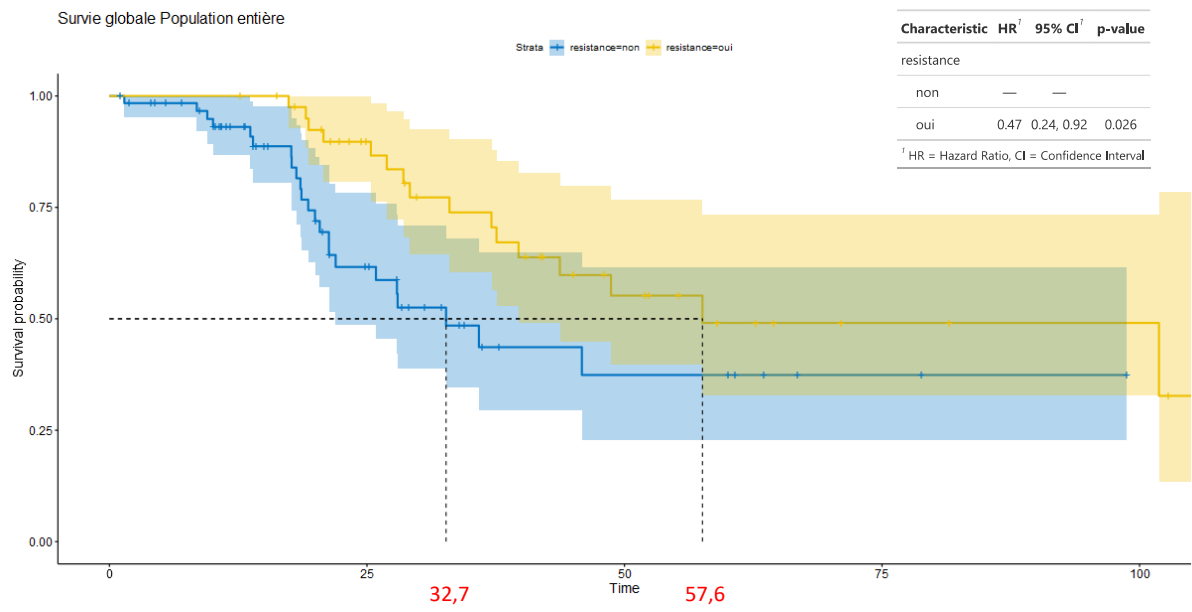


Figure 2B

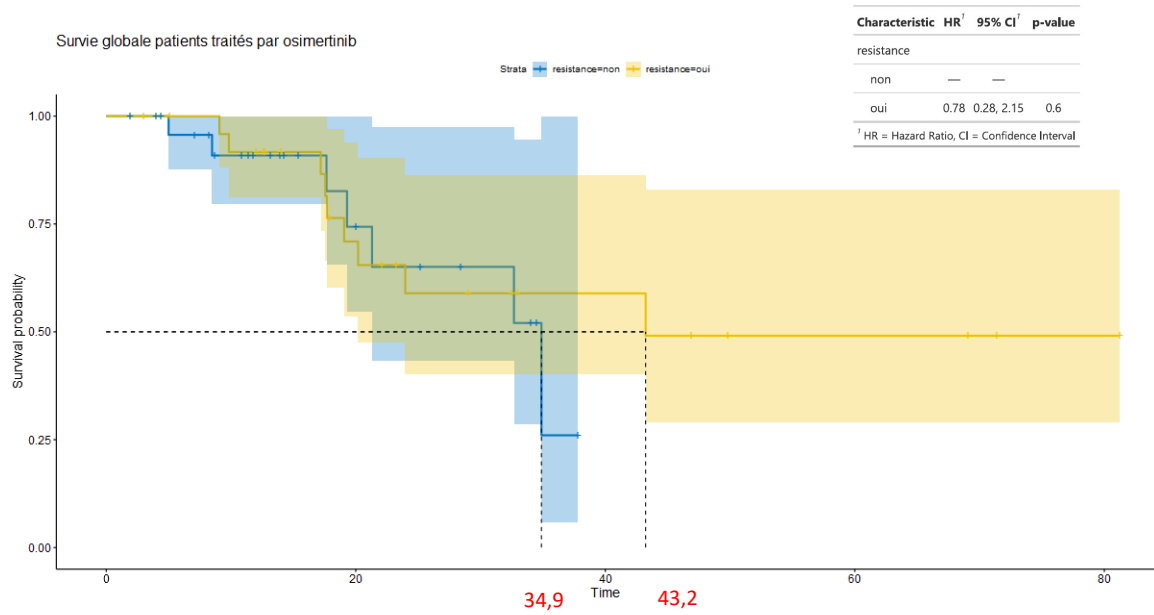


Figure 3A

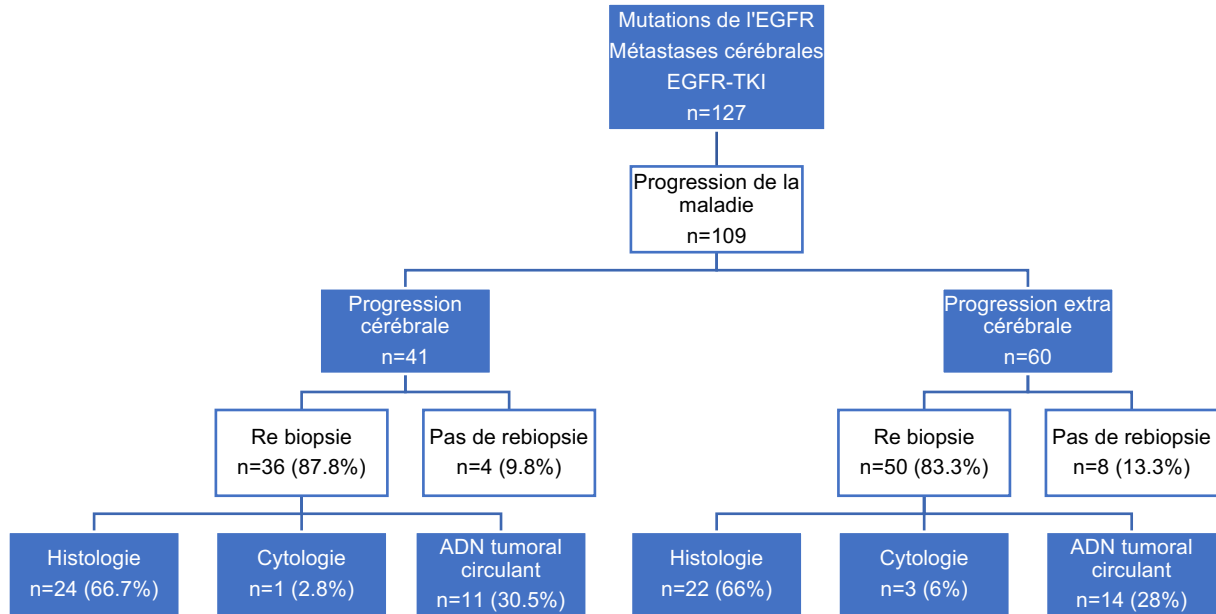
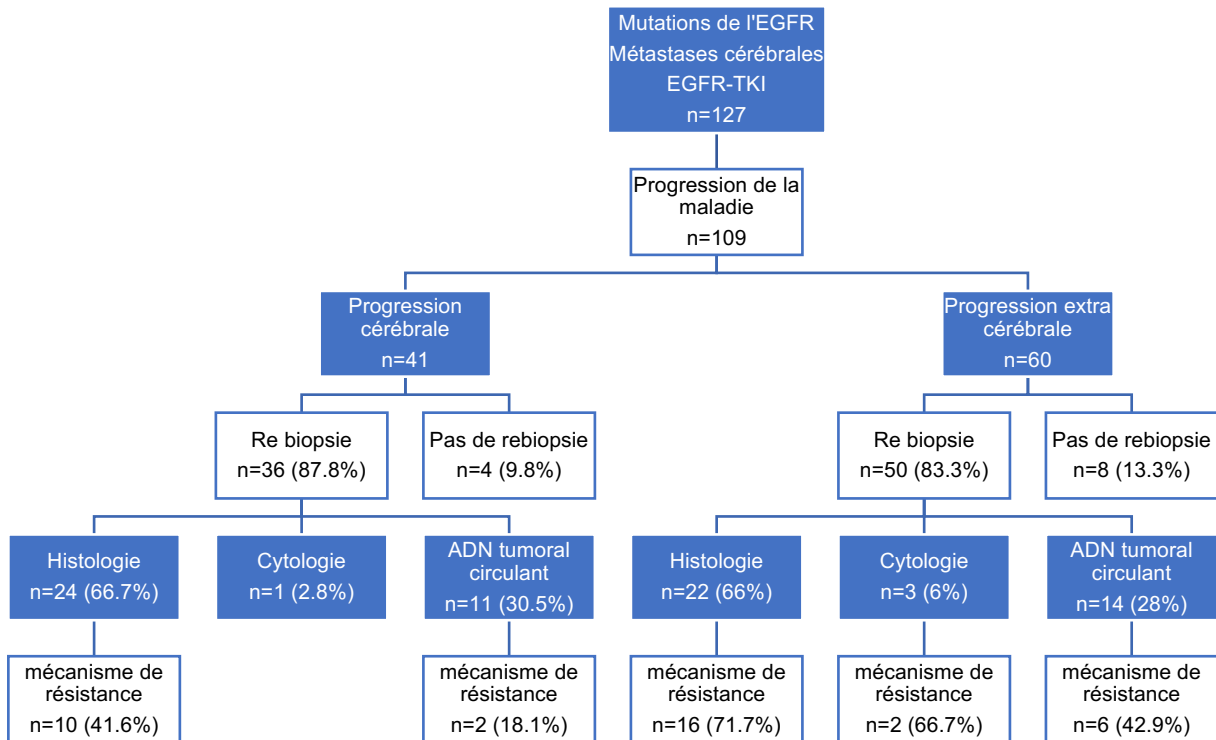


Figure 3B



Liste des abréviations

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

MC : Métastases Cérébrales

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor = Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

SSP : Survie Sans Progression

SG : Survie Globale

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

NGS. : Séquençage de Nouvelle Génération

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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



Résumé de la thèse :

Introduction : Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une cause majeure de décès liés au cancer dans le monde, avec les métastases cérébrales (MC) étant fréquentes et constituant un facteur de mauvais pronostic. Le développement de thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR-TKI), a considérablement amélioré la survie globale (SG) des patients atteints de CBNPC au stade avancé avec mutation de l'*EGFR*. Cependant, tous les patients connaissent une progression de leur maladie, et comprendre les mécanismes de résistance sous-jacents est crucial pour orienter les stratégies de traitement ultérieures. Cette étude visait à décrire les mécanismes de résistance des EGFR-TKI chez les patients atteints de CBNPC avec MC et à étudier la fréquence et les méthodes d'identification de ces mécanismes de résistance.

Matériel et méthodes : Entre 2015 et 2022, les données de 127 patients atteints de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* et de MC traités par EGFR-TKI ont été analysées dans notre centre. Les données cliniques, moléculaires, de traitement et de survie ont été recueillies.

Résultats : Parmi les 127 patients identifiés, des mécanismes de résistance ont été identifiés chez 34,6 % des patients, le plus courant étant la mutation *EGFR* T790M (64 %), suivie de la mutation *EGFR* C797S (14 %), de l'amplification de *MET* (9 %) et de la transformation en cancer du poumon à petites cellules (4 %). La médiane de SG était significativement plus longue chez les patients avec des mécanismes de résistance identifiés par rapport à ceux sans mécanisme de résistance identifié (57,6 mois contre 32,7 mois, $p = 0,026$). Après progression sous EGFR-TKI, dans le groupe de progression intracrânienne, les biopsies tissulaires ont fourni le taux le plus élevé d'identification des mécanismes de résistance, par rapport aux biopsies liquides.

Discussion : Les patients atteints de CBNPC au stade avancé avec mutation de l'*EGFR* et de MC présentaient des mécanismes de résistance et des données de survie similaires à ceux sans MC. Les biopsies liquides étaient souvent non contributives, en particulier chez les patients atteints de progression intracrânienne, soulignant la nécessité de biopsies tissulaires et d'explorer d'autres échantillons non invasifs tels que le liquide céphalorachidien pour évaluer le profil moléculaire des MC. Au total, les patients atteints de MC ne doivent pas faire l'objet de restrictions spécifiques basées sur la présence de MC et doivent être considérés comme une population globale avec CBNPC au stade avancé avec mutation de l'*EGFR*.

Mots-clés : Cancer du poumon non à petites cellules, EGFR, Métastases cérébrales, Mécanisme de résistance