

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 108

**THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention DES de Pneumologie

**PAR**

ZAPATA-FOCH Emilie  
Née le 22.12.1989 à PAU (64)

---

**Cancers bronchiques non à petites cellules avec mutation du gène  
*LKB1 / STK11* : étude descriptive à partir d'une cohorte  
rétrospective de 204 patients**

---

Président de thèse : Professeur Michèle Beau-Faller  
Directeur de thèse : Professeur Michèle Beau-Faller



1  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. BOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1978-1983)** : M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** : M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** : M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** : M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** : M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. LE REST François

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général :  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Selamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	* Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP6 Resp	* Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales * Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	* Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Emanno P0025	RP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1)(8)	S/b Cons	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0058	S/b Cons	* Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	* Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/mb	* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	* Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeire	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.16)	NRP6 CU	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeire	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAUHLAC Benoit P0078	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUG et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	* Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine * Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERBCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/mb Cons	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepeire	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeire	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeire	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepeire	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPKER Dan P0093	NRP6 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - COOM / Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Génologie - Hôpital Civil	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme FAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
FR RAUL Jean-Gébastien P0125	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
FR RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
GAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac. de Médecine * Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	Sinb	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté * Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

PO : Pôle

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Dir : Directeur

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERGETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

<b>MO112</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Amaud M0001		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeirre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepeirre * Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		* Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeirre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		* Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		* Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		* Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		* Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <del>Bactériologie-Virologie</del> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoit M0115		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		* Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0048		* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeyre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTNER M0049	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeyre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREACH Erwan M0052		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <del>Bactériologie-virologie</del> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <del>Bactériologie-virologie</del> (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoit M0061		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0096		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <del>Bactériologie-virologie</del> (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme GORDET Christelle M0089		* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepeyre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0089		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		* Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Bea- trice M0073		* Institut d'Immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepeyre	<u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		* Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		* Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Fr BONAH Christian	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepeirre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepeirre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepeirre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Eilse	NRP6 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepeirre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	* Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	* Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	* Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2018)  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      GNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 & 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 & 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONGDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emilie (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EIGENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gerard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBO Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREIGER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JEDEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

### *A ma directrice de thèse et présidente de jury,*

Au Professeur Michèle Beau-Faller,

Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Vous me faites également l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

### *Aux membres de mon jury,*

Au Professeur Elisabeth Quoix,

Merci pour m'avoir transmis votre passion et votre amour pour l'oncologie thoracique. Recevez ma sincère gratitude.

Au Professeur Anne Charloux,

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Merci de m'avoir permis de travailler avec vous et d'apprendre à vos côtés. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Jérémie Jégu,

Merci pour votre disponibilité et votre réactivité. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Didier Debievre,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait confiance. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.

***A mes amis,***

A mes copines de Toulouse,

Marie, Sara et Gabrielle, à nos soirées médecine, travaillées ou non! Merci pour tous ces bons moments.

A tous mes co-internes de pneumologie, oncologie et radiothérapie de Strasbourg, Colmar et Mulhouse,

En particulier Anthony, tu as été un co-interne et un chef formidable.

Aux personnes extraordinaires que j'ai rencontrées en Alsace,

Anne et Loïc, vous allez me manquer!

A Eva,

Pour tout ce que nous avons partagé. Tu es une personne extraordinaire. Tu as rendu mon internat à Strasbourg tellement plus ensoleillé!

***A ma famille,***

A mes parents,

Pour tous vos sacrifices et votre soutien inconditionnel. Pour être toujours là dans tous les grands moments de ma vie. Sans vous je n'en serai pas là. Je vous aime.

A ma petite sœur,

Pour tous ces merveilleux moments passés toutes les deux et ceux à venir. Tu me manques...  
Je t'aime.

A mon mari, Maxime,

Pour tout ce que tu as fait pour moi. Pour ta patience, ta compréhension et ton soutien. Pour tous ces moments de stress et de doute où tu as su trouver les mots. Tu es tout pour moi. Je t'aime...

# Table des matières

INTRODUCTION .....	22
1.1. Généralités sur le cancer bronchique.....	22
1.1.1. Incidence et mortalité .....	22
1.1.2. Age au diagnostic.....	23
1.1.3. Facteurs de risque .....	23
1.1.4. Anatomopathologie et stade de la maladie .....	23
1.1.5. Evolution de l'épidémiologie depuis les années 2000 .....	27
1.2. Principe de l'addiction oncogénique .....	27
1.2.1. Cancérogénèse .....	27
1.2.2. L'addiction oncogénique .....	29
1.2.3. Apport de l'analyse en séquençage de nouvelle génération (NGS).....	30
1.3. LKB1 ou STK11 .....	34
1.3.1. Syndrome de Peutz-Jeghers .....	34
1.3.2. La protéine LKB1 / STK11.....	34
1.3.3. Le gène <i>LKB1 / STK11</i> .....	36
1.3.4. Rôles physiologiques de <i>LKB1</i> dans des modèles animaux ou cellulaires.....	38
1.3.5. Mutations de <i>LKB1</i> et oncogénèse.....	41
1.4. Prise en charge des adénocarcinomes bronchiques d'emblée métastatiques (stade IV) ....	46
1.4.1. Généralités .....	46
1.4.2. Adénocarcinomes avec addiction oncogénique.....	47
1.4.3. Adénocarcinomes sans addiction oncogénique .....	61
OBJECTIFS .....	68
MATERIEL ET METHODE .....	69
3.1. Critères d'inclusion.....	69
3.2. Données collectées.....	69
3.2.1. Données cliniques.....	69
3.2.2. Données de survie .....	69
3.2.3. Données thérapeutiques .....	69
3.2.4. Données moléculaires .....	70
3.3. Analyse statistique .....	70
RESULTATS.....	71
3.1. Analyse descriptive des données moléculaires (groupe A).....	73
3.1.1. Panel de 26 gènes.....	73

3.1.2. Focus sur les mutations du gène <i>LKB1 / STK11</i> (groupes A, B, C) .....	83
3.2. Analyse descriptive des caractéristiques cliniques des patients (groupe B).....	85
3.2.1. Caractéristiques cliniques des patients .....	86
3.2.2. Corrélations entre les données cliniques et les données moléculaires .....	90
3.2.3. Focus sur les patients mutés <i>LKB1 / STK11</i> .....	94
3.3. Analyses de survie (groupe C) .....	97
3.3.1. Comparaison du groupe C avec les groupes A et B.....	97
3.3.2. Patients de stades localisés .....	99
3.3.3. Patients de stades avancés.....	100
3.3.2. Ensemble des patients .....	104
DISCUSSION .....	106
CONCLUSION .....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	117
ABREVIATIONS.....	129

# Table des illustrations

## Figures

Figure 1 Classification anatomopathologique des CB (10).....	24
Figure 2 8ème classification TNM (12) .....	26
Figure 3 Propriétés des cellules cancéreuses (13) .....	28
Figure 4 Emergence de nouvelles propriétés des cellules cancéreuses (14) .....	29
Figure 5 Répartition des mutations identifiées dans les CBNPC dans la population française (15) .....	30
Figure 6 Drivers oncogéniques identifiés comme cibles thérapeutiques potentielles dans le CB, données TCGA 2014 (21).....	32
Figure 7 Mutations somatiques dans les adénocarcinomes bronchiques (21).....	32
Figure 8 Structure de la protéine LKB1.....	36
Figure 9 Kinases activées par LKB1 (33) .....	37
Figure 10 Signalisation dépendante de LKB1 (34).....	37
Figure 11 Voies de signalisation impliquant LKB1.....	39
Figure 12 Régulation négative de mTOR par LKB1 (47) .....	40
Figure 13 Protéines et voies métaboliques cibles de l'AMPK (33) .....	41
Figure 14 Mutations de <i>LKB1</i> dans le CB en 2018 (69).....	44
Figure 15 Famille et structure du récepteur de l'EGFR (76) (77).....	48
Figure 16 SSP Osimertinib versus gefitinib ou erlotinib étude FLAURA III (84).....	50
Figure 17 Mécanismes de résistance aux ITK de l'EGFR de 1ère et 2ème génération (88) .....	51
Figure 18 SSP Osimertinib vs Chimiothérapie étude AURA3 (89) .....	52
Figure 19 Propositions de prise en charge des CBNPC mutés EGFR (90).....	53
Figure 20 Gène de fusion ALK-EML4 (92).....	54
Figure 21 Voies de signalisation impliquant ALK (94) .....	55
Figure 22 SSP Crizotinib versus chimiothérapie en 1ère ligne en cas de réarrangement du gène <i>ALK</i> (98) .....	56
Figure 23 SSP Alectinib versus crizotinib en 1ère lignes de CBNPC avec réarrangement du gène <i>ALK</i> (99) .....	57
Figure 24 Réponse au ceritinib, étude de phase I (103).....	58
Figure 25 Voies de signalisation impliquant BRAF (106).....	59
Figure 26 SSP Pemetrexed versus crizotinib chez les patients avec réarrangement <i>ROS1</i> (113) .....	60
Figure 27 Immunité innée et adaptative (121) .....	62
Figure 28 Cellule dendritique et activation du système immunitaire adaptatif (122).....	62
Figure 29 Checkpoint inhibiteurs : CTLA4 et PD1/PD-L1 (123) .....	63
Figure 30 SSP pembrolizumab versus chimiothérapie en 1ère ligne des CBNPC avec PD-L1>50% (125) .....	64
Figure 31 Survie globale carboplatine/paclitaxel versus monothérapie en 1ère ligne chez le sujet âgé (129) .....	65
Figure 32 SSP et survie globale nivolumab versus docetaxel en 2ème ligne des CBNPC (132) .....	67
Figure 33 FlowChart .....	72
Figure 34 Répartition des mutations identifiées en NGS pour l'ensemble de la population étudiée (groupe A).....	75

Figure 35 Recouvrement des mutations dans les oncogènes drivers / drivers potentiels / non drivers (groupe A).....	78
Figure 36 Statut mutationnel par patient après analyse en NGS (groupe A).....	78
Figure 37 Schéma des mutations identifiées en NGS par voies de signalisation (groupe A) .....	80
Figure 38 Centre d'origine (groupe B) .....	86
Figure 39 Répartition des âges en fonction du sexe (groupe B) .....	88
Figure 40 Courbe de répartition des âges (groupe B) .....	88
Figure 41 Statut tabagique (groupe B) .....	89
Figure 42 Répartition des mutations identifiées en NGS (groupe B) .....	91
Figure 43 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les femmes (groupe B, n=86).....	92
Figure 44 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les hommes (groupe B, n=118) .....	92
Figure 45 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les fumeurs actifs ou anciens fumeurs (groupe B, n=153).....	93
Figure 46 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les non-fumeurs (groupe B, n=44).....	93
Figure 47 Patients mutés <i>LKB1</i> stade IA-III A (groupe B) n=9 .....	95
Figure 48 Patients mutés <i>LKB1</i> stade IIIB-IV (groupe B) n=32.....	95
Figure 49 Patients mutés <i>LKB1</i> ayant eu au moins 1 ligne d'immunothérapie (groupe B).....	96
Figure 50 Courbe de survie globale chez les patients de stade localisé (groupe C).....	99
Figure 51 Courbes de survie globale chez les patients de stade localisé en fonction de la présence d'une mutation de <i>LKB1</i> (groupe C) .....	100
Figure 52 Courbe de survie globale chez les patients de stade avancé (groupe C) .....	100
Figure 53 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction de la présence d'une mutation de <i>LKB1</i> (groupe C) .....	101
Figure 54 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction de la présence d'une mutation de <i>LKB1</i> et de mutations associées (groupe C) .....	102
Figure 55 Courbe de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction du type d'exon muté (groupe C) .....	103
Figure 56 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé non mutés pour les gènes du panel de l'INCa vs les patients mutés <i>LKB1</i> (groupe C) .....	104
Figure 57 Courbes de survie globale en fonction de la présence d'une mutation de <i>LKB1</i> .....	105
Figure 58 Courbes de survie globale en fonction du type d'exon muté (groupe C).....	105
Figure 59 Cibles thérapeutiques potentielles dans le CB avec mutation de <i>LKB1</i> (70).....	111

## Tableaux

Tableau 1 Classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par l'IASLC/ATS/ERS (11) .....	25
Tableau 2 Classification par stade (12).....	27
Tableau 3 Panel INCa (26 gènes) cancers solides.....	33
Tableau 4 Expression de la protéine <i>LKB1</i> (28) .....	35
Tableau 5 Mutations de <i>LKB1</i> dans des séries d'adénocarcinomes bronchiques.....	42
Tableau 6 Indice de Performans Status selon l'Organisation Mondiale de la Santé (75) .....	46
Tableau 7 Pourcentage de cellules tumorales par échantillon .....	73
Tableau 8 Nombre total de mutations par échantillon.....	73
Tableau 9 Nombre et fréquence des mutations somatiques (groupe A).....	75

Tableau 10 Nombre et fréquence des mutations somatiques chez les 196 patients mutés en fonction du nombre de mutations (groupe A) .....	76
Tableau 11 Répartition des mutations identifiées en NGS par voies de signalisation (groupe A).....	80
Tableau 12 Répartition des mutations associées aux mutations de KRAS (groupe A) .....	81
Tableau 13 Répartition des mutations associées aux mutations de l'EGFR (groupe A) .....	82
Tableau 14 Prévalence des mutations du gène LKB1 / STK11 (groupes A, B et C) .....	83
Tableau 15 Répartition des mutations associées aux mutations de LKB1 (groupe A) .....	85
Tableau 16 Caractéristiques cliniques des patients (groupe B) .....	87
Tableau 17 Statut métastatique au diagnostic (groupe B).....	89
Tableau 18 Localisation des sites métastatiques au diagnostic (groupe B) .....	89
Tableau 19 Type de prélèvement permettant le diagnostic et l'analyse moléculaire (groupe B) .....	90
Tableau 20 Immunothérapie chez les patients mutés <i>LKB1</i> .....	97

# INTRODUCTION

## 1.1. Généralités sur le cancer bronchique

### 1.1.1. Incidence et mortalité

L'incidence du cancer bronchique (CB) dans le monde en 2012 était de 1,8 million de nouveaux cas soit 12,9% des cancers (1). L'incidence chez les hommes était de 1,2 million (16,7% des cancers) et chez les femmes de 0,6 million (8,7% des cancers). Le CB est la première cause de mortalité par cancer avec 1,6 million de décès annuels soit 19,4% des décès par cancer. Chez les hommes, le CB est responsable de 1,1 million de décès par an soit 23,6% des décès par cancer. Chez la femme le CB est responsable de 0,5 million de décès par an soit 13,8% des décès par cancer. En Europe, toujours en 2012, l'incidence était de 410000 nouveaux cas annuels, dont 291000 hommes et 119000 femmes. La mortalité était de 354000 cas annuels soit 20,1% des décès par cancer.

En France, les données de l'INCa pour l'année 2015 identifiaient 45222 nouveaux cas (soit 24,9 % des nouveaux cas de cancer) dont 30401 hommes et 14821 femmes (2). Le CB était responsable de 30555 décès annuels soit 20,4% des décès par cancer ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer en France. La survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 était de 17% (16% pour les hommes et 20% pour les femmes). A 10 ans, la survie était de 10% (19% pour les hommes et 13% pour les femmes).

Aux USA, les données de l'American Cancer Society actualisées en 2018 identifiaient 234030 nouveau cas de CB dont 121680 chez les hommes (14% des cancers) et 112350 chez les femmes (13% des cancers) (3). Le CB représente dans les 2 sexes le 2<sup>ème</sup> cancer en termes d'incidence. Il est responsable de 154050 décès par an (83550 chez les hommes et 70500 chez les femmes) ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer (25% des décès par cancer). Entre 2005 et 2014 on note toutefois aux USA une baisse dans son incidence (-2,5% chez les hommes et -1,2% chez les femmes). Entre 2006 et 2015 on remarque également une baisse dans le nombre de décès par an (-3,3% chez les hommes et -1,9% chez les femmes).

### **1.1.2. Age au diagnostic**

L'âge médian au diagnostic des CB rapporté par l'INCa en 2015 (2) est le même que celui rapporté par l'étude KBP-2010 (4) soit 66 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes.

### **1.1.3. Facteurs de risque**

Le tabagisme est reconnu depuis de nombreuses années comme le principal facteur de risque de CB (5). L'étude KBP-2010 retrouvait parmi les hommes ayant un CB non à petites cellules (CBNPC) 4,7% de non-fumeurs, 46,8% d'ex-fumeurs et 48,6% de fumeurs actifs. Chez les femmes, les pourcentages étaient de respectivement 34,2%, 21,3% et 44,4%. D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont identifiés comme cancérigènes (amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon, arsenic, nickel, cobalt, chrome, hydrocarbures polycycliques aromatiques, exposition aux rayonnements ionisants, silice, cadmium) (6).

Les spécificités du CB chez la femme (âge au diagnostic plus bas, part plus importante de non fumeuses ou de petites fumeuses, prédominance d'adénocarcinome, meilleure réponse aux traitements) nous amène à nous interroger sur l'implication des facteurs hormonaux. Des études chinoises ont montré que le nombre de grossesses et la longueur des cycles menstruels étaient associés à une diminution du risque de CB alors qu'au contraire une ménopause tardive et des cycles menstruels courts multiplieraient par 3 le risque de CB (7) (8). Sur le plan physiopathologique, ceci s'explique par le fait que les œstrogènes ont un effet pro-carcinogène en ayant notamment un effet mutagène sur l'ADN (acide désoryribonucléique) (9).

### **1.1.4. Anatomopathologie et stade de la maladie**

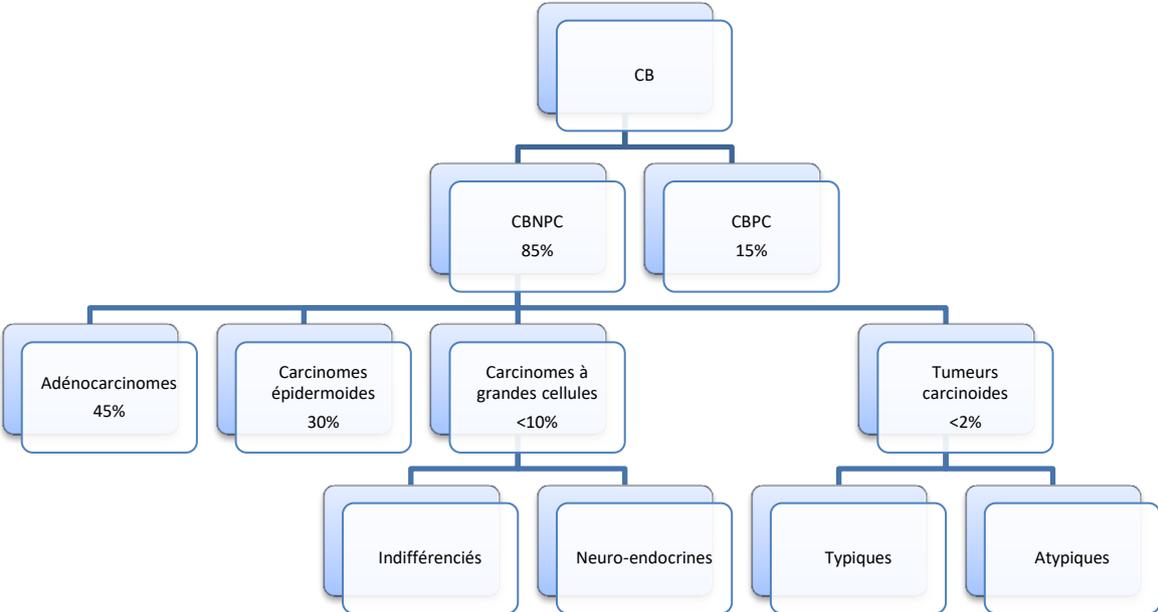
On distingue les CBNPC (80-85%), parmi lesquels on décrit essentiellement les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, et les cancers bronchiques à petites cellules (15%) (10) (11) (cf figure 1 et tableau 1). On retrouvait en France en 2010 chez les hommes suivis pour un CB 48,7% d'adénocarcinomes (4). Chez les femmes, le pourcentage d'adénocarcinomes était de 64,6%.

Les CB sont classés en stade (I à IV) en fonction de leur taille, de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, de l'envahissement d'organes par contiguïté et de leur atteinte métastatique (12) (cf figure 2 et tableau 2). Cette classification permet de guider la thérapeutique et à un

rôle pronostique. Elle a été révisée en 2015 et est entrée en vigueur en janvier 2017. On remarque une prise en compte plus importante de la taille tumorale. On note également la différenciation des patients oligo-métastatiques des patients présentant plusieurs métastases extra-thoraciques.

La maladie est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé car très souvent asymptomatique avec chez les hommes 56,9% de stade IV et chez les femmes 62,4%.

**Figure 1 Classification anatomopathologique des CB (10)**



**Tableau 1 Classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par l'IASLC/ATS/ERS (11)**

<b>Lésions pré-invasives</b>	Hyperplasie atypique adénomateuse Adénocarcinome in situ Mucineux Non mucineux
<b>Adénocarcinomes à invasion minime</b>	Tumeur à prédominance lépidique avec ≤ 5 mm ou > 10 % d'invasions
<b>Adénocarcinomes invasifs</b>	Prédominance lépidique Prédominance acineuse Prédominance papillaire Prédominance micropapillaire Prédominance solide
<b>Variantes</b>	Adénocarcinome mucineux à prédominance lépidique Cystadénocarcinome mucineux Adénocarcinome colloïde Adénocarcinome fœtal Adénocarcinome entérique

**Figure 2 8ème classification TNM (12)**

<p><b>T Tumeur primitive</b></p> <hr/> <p><b>Tx La tumeur ne peut être évaluée</b></p> <p><b>T0 Absence de tumeur primitive</b></p> <p><b>T1 Tumeur = 3cm</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>T1a (mi) Adénocarcinome mini-invasif</li><li>T1a SS Tumeur superficielle étendue dans les voies aériennes centrales</li><li>T1a Tumeur = 1cm</li><li>T1b 1 &lt; Tumeur = 2cm</li><li>T1c 2 &lt; Tumeur = 3cm</li></ul> <p><b>T2 3 &lt; Tumeur = 5 cm</b> ou tumeur qui envahit la plèvre viscérale ou la bronche principale ou atélectasie pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"><li>T2a 3 &lt; Tumeur = 4cm</li><li>T2b 4 &lt; Tumeur = 5cm</li></ul> <p><b>T3 5 &lt; Tumeur = 7 cm</b> ou tumeur envahissant la paroi thoracique, le péricarde, le nerf phrénique ou nodules tumoraux séparés dans le même lobe</p> <p><b>T4 Tumeur &gt; 7cm</b> ou tumeur envahissant le médiastin, le diaphragme, le cœur, les grands vaisseaux, le nerf laryngé récurrent, la carène, la trachée, l'œsophage, la colonne vertébrale ou nodules tumoraux dans un lobe ipsilatéral différent</p> <p><b>N Ganglions lymphatiques régionaux</b></p> <hr/> <p><b>Nx Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués</b></p> <p><b>N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale</b></p> <p><b>N1 Métastases dans les ganglions lymphatiques au niveau pulmonaire ipsilatéral ou des ganglions lymphatiques hilaires ipsilatéraux</b></p> <p><b>N2 Métastases dans les ganglions lymphatiques au niveau du médiastin ipsilatéral ou dans les ganglions lymphatiques sous-carinaires</b></p> <p><b>N3 Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux / hilaires controlatéraux ou ganglions supra-claviculaires</b></p> <p><b>Métastases à distance</b></p> <hr/> <p><b>M0 Absence de métastases à distance</b></p> <p><b>M1a Epanchement pleural / péricardique malin ou nodules pleuraux / péricardiques ou nodules tumoraux dans le lobe controlatéral</b></p> <p><b>M1b Métastase unique extra-thoracique (M1b unique)</b></p> <p><b>M1c Métastases multiples extra-thoraciques (M1c Multi)</b></p>
--

**Tableau 2 Classification par stade (12)**

Stade	T	N	M
IA1	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3-4	N2	M0
IIIC	T3-4	N3	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b
IVB	Tout T	Tout N	M1c

### **1.1.5. Evolution de l'épidémiologie depuis les années 2000**

Si on reprend les données de l'INCa chez l'homme l'incidence du CB semble se stabiliser (2). En effet l'incidence était de 52,8 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2005 pour 51,7 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2012. A l'inverse, chez la femme, l'incidence tend à augmenter sur la même période : 12,8 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2005 contre 18,6 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2012. L'étude KBP-2010 confirme la hausse de la proportion de femmes au diagnostic (24,4% en 2010 contre 16% en 2000) (4). Sur la même période, le taux de mortalité standardisé diminue chez l'homme (-2,2% par an en moyenne) mais augmente chez la femme (+4,6%).

## **1.2. Principe de l'addiction oncogénique**

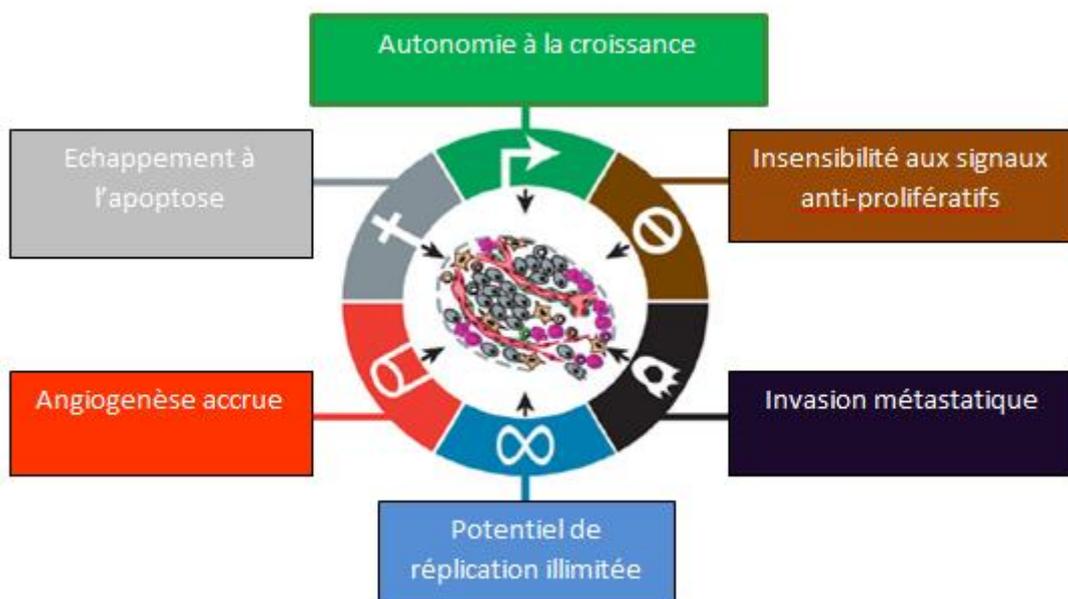
### **1.2.1. Cancérogénèse**

La cancérogénèse est un processus long, multi-étapes, qui permet aux cellules de se transformer et d'acquérir notamment des propriétés de prolifération, d'invasion, et

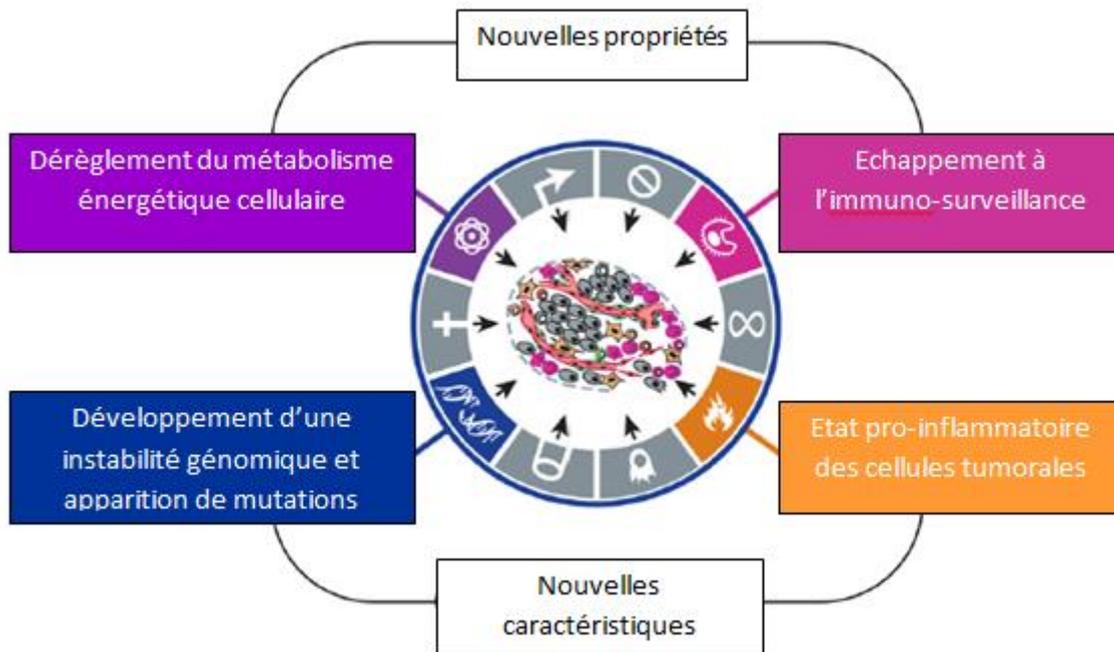
d'échappement au processus apoptotique. Elle est caractérisée par l'accumulation d'anomalies génétiques et épigénétiques qui entraînent une modification de l'expression des gènes et/ou des anomalies chromosomiques.

Les propriétés nécessaires à la cellule cancéreuse pour devenir tumorale ont été décrites par Hanahan et Weinberg en 2000 (13). Ces propriétés sont l'autonomie à la croissance, l'insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, l'invasion métastatique, le potentiel de réplication illimitée, l'angiogenèse accrue et l'échappement à l'apoptose (cf figure 3). Plus récemment ces processus ont été complétés par de nouvelles caractéristiques (14) : le développement d'une instabilité génomique dans les cellules cancéreuses favorisant l'apparition de mutations, un état pro-inflammatoire, un dérèglement du métabolisme énergétique cellulaire et l'échappement à l'immuno-surveillance (cf figure 4).

**Figure 3 Propriétés des cellules cancéreuses (13)**



**Figure 4 Emergence de nouvelles propriétés des cellules cancéreuses (14)**



Il existe 2 grandes familles de gènes. Les oncogènes sont des gènes conférant un phénotype cancéreux à une cellule en cas de mutation. Il existe plusieurs classes d'oncogènes comme par exemple les facteurs de croissance. Les gènes suppresseurs de tumeur sont au contraire des gènes aptes à inhiber la croissance cellulaire en régulant négativement le cycle cellulaire et en induisant l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En cas de mutation, ces gènes vont perdre leur fonction ce qui sera à l'origine du phénomène cancéreux.

### **1.2.2. L'addiction oncogénique**

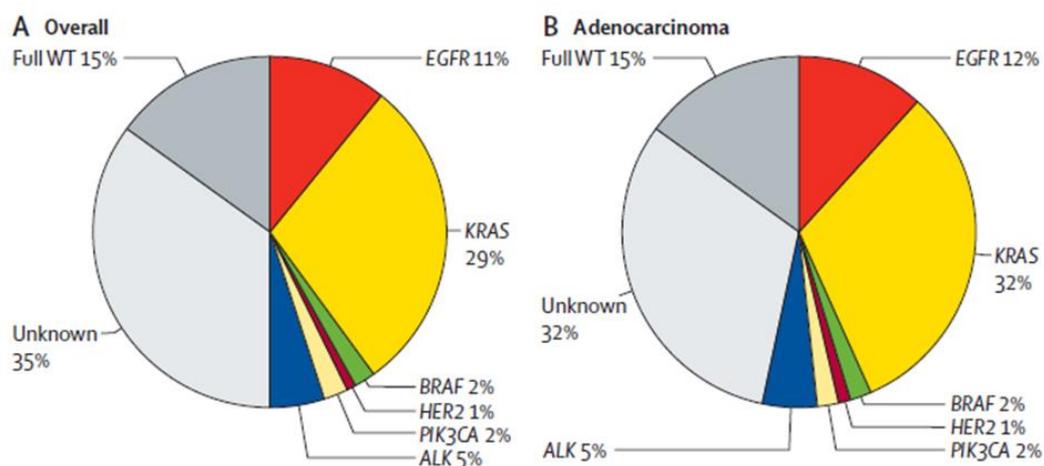
L'addiction oncogénique se définit comme étant la dépendance de la cellule tumorale vis-à-vis d'un oncogène en termes de prolifération, de survie et d'invasion. L'inhibition de cet oncogène induit une restauration partielle des propriétés normales de la cellule. On utilise également le terme de « driver oncogénique » pour cet oncogène.

Dans les CBNPC différents drivers oncogéniques ont été mis en évidence (cf figure 5) (15). Le traitement du cancer du poumon a ainsi pu être révolutionné suite notamment à la découverte de mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et des réarrangements du gène « *anaplastic lymphoma kinase* » (ALK). Leur mise en

évidence permet en effet l'utilisation de thérapies ciblées avec des résultats en termes de survie sans progression (SSP) très supérieurs à ceux des chimiothérapies classiques (16) (17). Le diagnostic moléculaire de drivers oncogéniques joue donc aujourd'hui un rôle clé dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC au stade métastatique. La mise en place des 28 plateformes d'analyse génomique des cancers par l'INCa en 2008 a permis de rendre possible la détection de ces anomalies moléculaires sur l'ensemble du territoire français.

Les techniques de détection de ces anomalies moléculaires ont évolué au cours du temps (18) (19). Pour la recherche de mutations, la première technique utilisée a été le séquençage Sanger qui permettait de mettre en évidence toutes les mutations dans un segment d'ADN donné (sans a priori). L'identification de mutations dites « récurrentes » a motivé l'évolution vers des techniques moléculaires dites « ciblées » plus sensibles et plus rapides, permettant de mettre en évidence une mutation donnée.

**Figure 5 Répartition des mutations identifiées dans les CBNPC dans la population française (15)**



### 1.2.3. Apport de l'analyse en séquençage de nouvelle génération (NGS)

Les avancées technologiques du séquençage vers des techniques de « haut débit » permettent actuellement de séquencer plusieurs régions du génome simultanément, allant

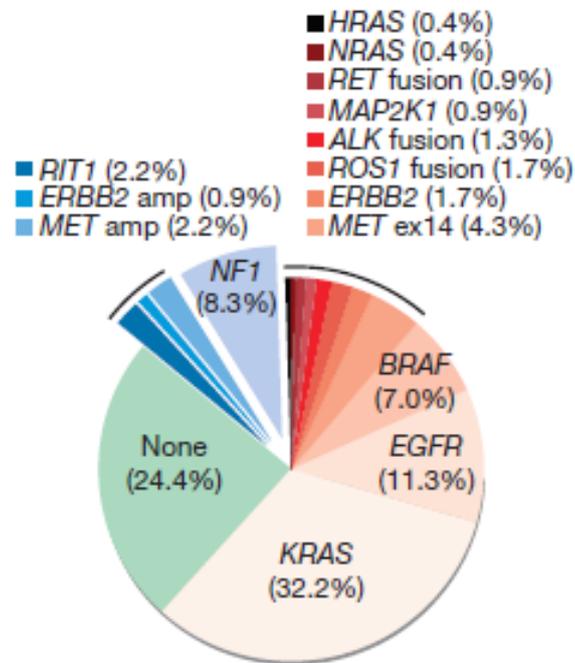
du séquençage ciblé (moins de 500 gènes), au séquençage de l'exome, voir au séquençage complet.

Le séquençage de nouvelle génération ou NGS pour « Next Generation Sequencing » est un terme générique qui regroupe l'ensemble de ces techniques récentes de séquençage basées sur un séquençage dit « massivement parallèle » (20). Cela consiste à séquencer individuellement de multiples fragments d'ADN pour plusieurs échantillons sur une même puce.

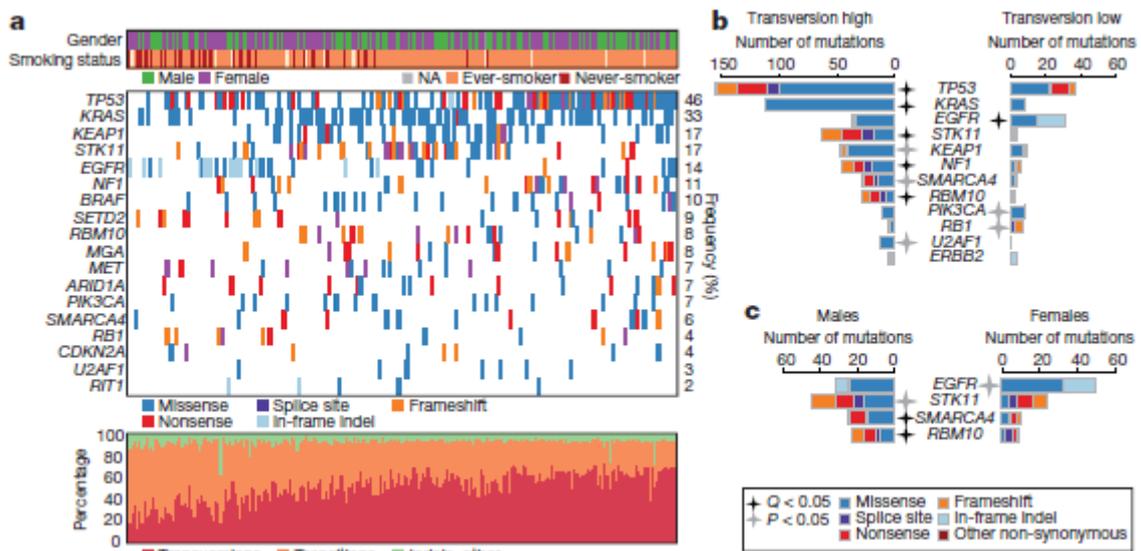
De nombreux travaux dans le CB comme le Cancer Genome Atlas ont permis d'identifier de nombreux drivers, dont certains potentiellement ciblables (cf figure 6) (21). Dans le CB le nombre d'altérations génétiques est en moyenne de 8,9 mutations par mégabase (cf figure 7) (21).

Il est également intéressant de calculer la charge mutationnelle (CM) qui est le ratio entre le nombre de gènes tumoraux mutés par rapport au nombre total de gènes étudiés. On sait aujourd'hui que le tabac est associé à une charge mutationnelle élevée (22). Les lésions provoquées sur l'ADN sont multiples avec principalement des anomalies de réplication ou de méthylation (23).

**Figure 6 Drivers oncogéniques identifiés comme cibles thérapeutiques potentielles dans le CB, données TCGA 2014 (21)**



**Figure 7 Mutations somatiques dans les adénocarcinomes bronchiques (21)**



Les plateformes de l'INCa utilisent actuellement dans leur grande majorité des technologies de NGS ciblé via différents panels de gènes. L'objectif premier est de répondre à la demande

dans le cadre du soin pour le typage moléculaire à visée théranostique des adénocarcinomes bronchiques (*EGFR*, *BRAF*, *HER2*), colique (*KRAS*, *BRAF*) et des mélanomes (*BRAF*) mais également de rechercher des hotspots de mutations (zones du génome connues pour avoir une fréquence de mutations élevée) répertoriés dans différents types de cancers qui peuvent ou pourront avoir un impact clinique futur (par exemple *PIK3CA*, *AKT* ou *LKB1*...). A Strasbourg dans les cancers solides, et donc le CB, est utilisé actuellement le panel de gènes «INCa » permettant le séquençage de 26 gènes (cf tableau 3).

**Tableau 3 Panel INCa (26 gènes) cancers solides**

Gène	NM	Exons (hotspots)
AKT1	NM_005163.2	Exon 3 (E17K)
ALK	NM_004304.4	Exons 20 à 29
BRAF	NM_004333.5	Exons 11 et 15
CDKN2A (p16+ARF)	NM_000077.4 (p16/INK4a) NM_058195.3 (p14/ARF)	Séquence codante complète (3 exons)
CTNNB1 (β-catenin)	NM_001904.3	Exon 3
DDR2	NM_006182.3	Séquence codante complète (16 exons, exons 4 à 19)
EGFR	NM_005228.4	Exons 18, 19, 20 et 21
ERBB2 (HER2)	NM_004448.3	Exons 19, 20, 21
ERBB4	NM_005235.2	Exons 10 (E452K) et 12 (R393W)
FGFR2	NM_000141.4	Exons 7 (S252), 12 (N549) et 14 (K659)
FGFR3	NM_000142.4	Exon 7 (R248, S249), 9 (G370 à Y373), 14 et 16
H3F3A (H3.3)	NM_002107.4	Exons 2 (K28M, G35R/W)
HIST1H3B (H3.1)	NM_003537.3	Exons 1 (K28M)
HRAS	NM_005343.3	Exons 2, 3 et 4
IDH1	NM_005896.3	Exon 4 (R132)
IDH2	NM_002160.3	Exon 4 (R140, R172)
KIT	NM_000222.2	Exons 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 et 18
KRAS	NM_033360.3	Exons 2, 3 et 4
MAP2K1 (MEK1)	NM_002755.3	Exon 2
MET	NM_001127500.2	Exons 2, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20
NRAS	NM_002527.4	Exons 2, 3 et 4
PDGFRA	NM_006206.5	Exons 12, 14 et 18
PIK3R1	NM_181523.2	Exons 11, 12 et 13
PIK3CA	NM_006218.3	Exons, 2, 3, 10, 11 et 21
PTEN	NM_000314.6	Séquence codante complète (9 exons)
STK11 (LKB1)	NM_000455.4	Séquence codante complète (9 exons)

### **1.3. LKB1 ou STK11**

#### **1.3.1. Syndrome de Peutz-Jeghers**

La protéine LKB1 « Liver kinase B1 » ou STK11 pour "Sérine-Thréonine Kinase 11" a été identifiée en 1998 dans le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) comme étant un gène suppresseur de tumeur (24).

Le SPJ est une maladie autosomale dominante et héréditaire, touchant une personne sur 100 000 (25). Ses symptômes mineurs comportent des défauts de pigmentation autour des lèvres, au niveau du visage et des organes génitaux. Le tractus gastro-intestinal des patients atteints d'un SPJ est parsemé de polypes bénins. Dans 93 % des cas, ces polypes vont devenir des adénomes malins à fort pouvoir métastatique. Il s'agit en fait d'un syndrome de prédisposition au cancer où 48 % des patients atteints vont présenter un cancer avant l'âge de 57 ans.

#### **1.3.2. La protéine LKB1 / STK11**

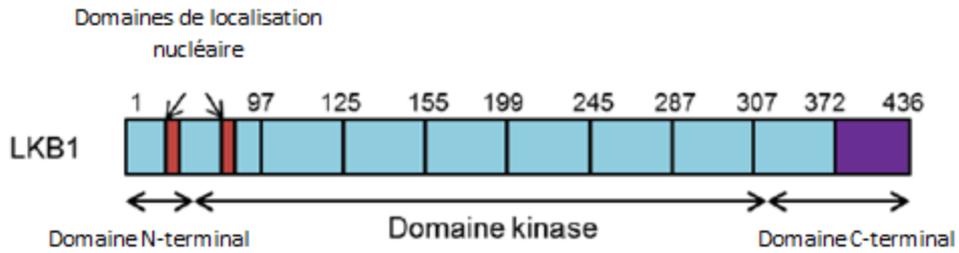
La protéine LKB1 est codée par le gène *LKB1/STK11*. LKB1 est donc une sérine/thréonine kinase présente chez toutes les cellules eucaryotes, préférentiellement exprimée dans les cellules épithéliales (26) (27) (28) (cf tableau 4).

**Tableau 4 Expression de la protéine LKB1 (28)**

	Elevée	Modérée
ADULTE	Cortex cérébral (neurones et cellules gliales) Ovaires (follicules et corps jaune) Glandes salivaires (acini) Muscles squelettiques Testicules Amygdales (épithélium)	Glandes mammaires Colon (épithélium de surface) Endomètre (épithélium glandulaire) Cœur Rein (tubules) Pancréas (îlots) Epithélium respiratoire Petit intestin (villosités) Thyroïde (cellules folliculaires)
EMBRYON	Petit intestin Estomac	Colon Cœur Rein Poumon Pancréas Œsophage

La protéine est composée de 433 acides aminés chez l'homme. La région catalytique (domaine protéine-kinase) se retrouve entre les acides aminés 44 et 309 (29) (cf figure 8). Deux séquences de localisation nucléaire sont localisées dans le domaine N-terminal (30). LKB1 a donc une localisation cellulaire cytoplasmique et nucléaire.

**Figure 8 Structure de la protéine LKB1**



### **1.3.3. Le gène *LKB1* / *STK11***

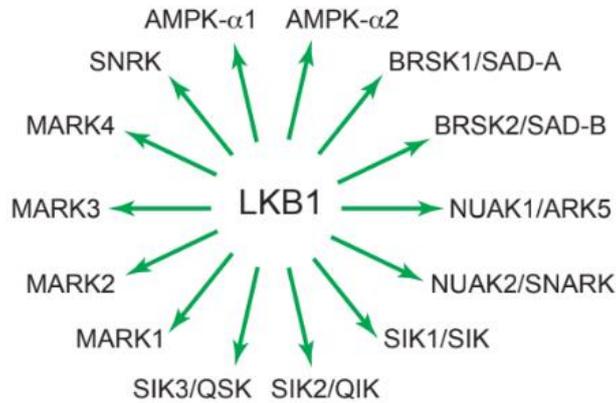
Le gène *LKB1/STK11* se retrouve sur le chromosome 19 humain à la position 13.3. Il est constitué de 10 exons dont 9 sont codants, pour un total de 23kb. Ce gène est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations germinales de *LKB1* ont été associées à la majorité des cas de SPJ (31) avec au total 145 mutations rapportées (32).

#### ***Voie de signalisation de LKB1***

##### **a) L'activité kinase de LKB1**

LKB1 active par phosphorylation 14 kinases cibles de la famille des protéines kinases apparentées à l'AMPK (33) (cf figure 9). Cependant, pour que la fonction kinase de LKB1 soit possible, il faut que LKB1 forme un complexe hétéro-trimérique avec les pseudo-kinases STAD (Ste20-related adaptor protein) et MO25 (mouse protein 25). Ce trimère permet alors d'ajouter un groupement phosphate sur une autre protéine kinase afin de l'activer par phosphorylation (34).

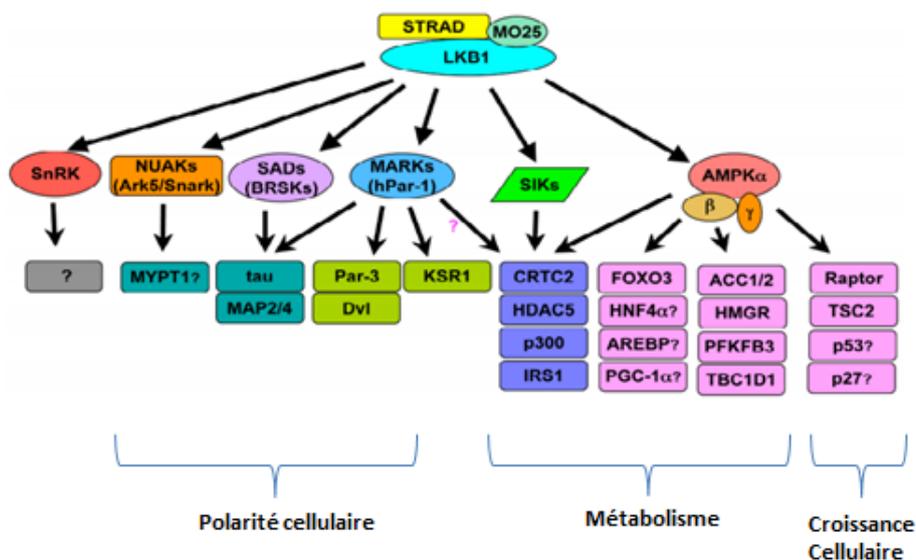
**Figure 9 Kinases activées par LKB1 (33)**



b) La voie de signalisation de LKB1

Ces kinases ainsi activées à leur tour vont phosphoryler un certain nombre de substrats en aval afin de contrôler la polarité, le métabolisme et le contrôle de la croissance cellulaire (cf figure 10).

**Figure 10 Signalisation dépendante de LKB1 (34)**



#### **1.3.4. Rôles physiologiques de *LKB1* dans des modèles animaux ou cellulaires**

Pour mieux comprendre le rôle de *LKB1*, les effets de l'inactivation de *LKB1* dans de nombreux modèles animaux ou cellulaires ont été étudiés.

##### **1.3.4.1. Embryogénèse**

*LKB1* joue un rôle essentiel dans l'embryogénèse.

En effet, son inactivation dans des modèles murins est létale au stade embryonnaire. L'analyse des embryons révèle alors des anomalies de développement avec notamment une anomalie de fermeture du tube neural (35).

*LKB1* joue de plus un rôle essentiel dans l'angiogenèse et dans le développement cardiovasculaire et musculaire.

Dans des modèles murins, l'inactivation de *LKB1* dans les tissus cardiaques a entraîné des hypertrophies auriculaires et ventriculaires conduisant à des troubles du rythme avec une augmentation de la mortalité (36).

Dans des modèles murins également, des délétions de *LKB1* au niveau des muscles squelettiques ont entraîné des anomalies de contraction (37). Une autre étude a en fait montré que *LKB1* aurait un rôle de régulateur négatif du métabolisme glucidique dans le muscle (38).

Dans des modèles murins enfin, l'inactivation spécifique de *LKB1* dans les cellules endothéliales vasculaires est létale au stade embryonnaire. Les vaisseaux des embryons présentent alors de nombreuses anomalies (aorte discontinue, vaisseaux dilatés, modifications des cellulaires musculaires lisses vasculaires) (35) (39).

##### **1.3.4.2. Polarité cellulaire**

*LKB1* joue un rôle clé dans la polarité cellulaire.

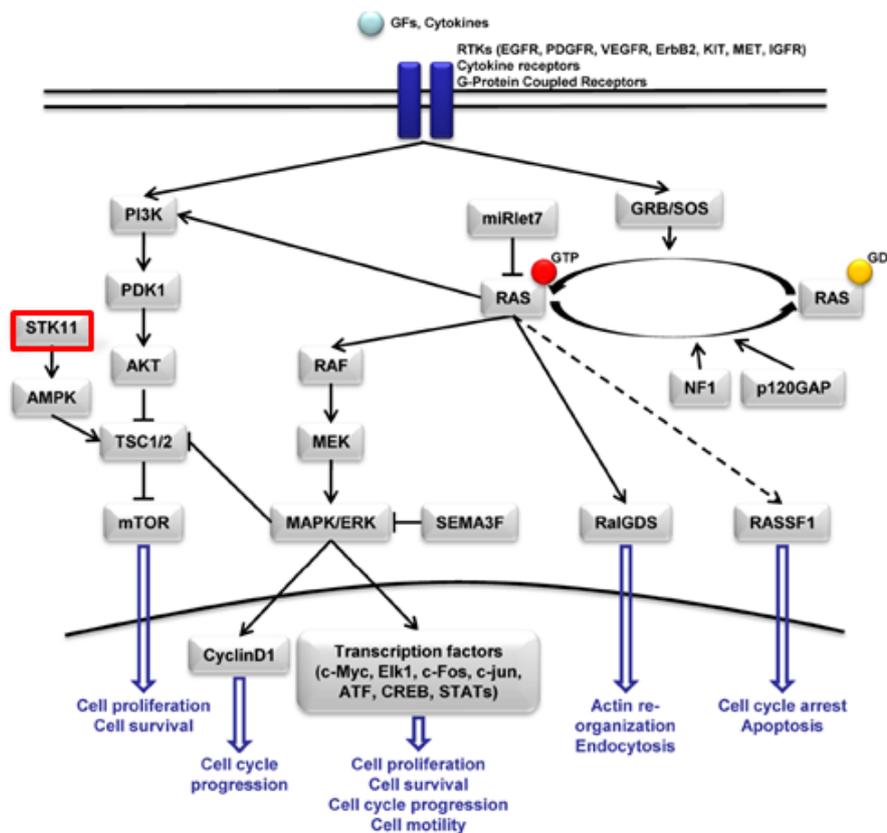
Cela a été étudié chez la Drosophile (40) mais également chez la souris (41) ou dans des lignées cellulaires de CB (42). En entraînant l'activation des kinases NUA1, SAD et MARK, *LKB1* est impliqué dans la régulation des protéines motrices du cytosquelette et l'état de polymérisation des microtubules (43) (44) (45). Par la voie des kinases MARK, *LKB1* est également impliquée dans l'architecture épithéliale (46). La perte de *LKB1* conduit ainsi à

une diminution de l'adhésion cellulaire, une altération de la polarité et une augmentation de la motilité cellulaire.

### 1.3.4.3. Croissance cellulaire

*LKB1* contrôle la prolifération cellulaire et l'apoptose via deux voies de signalisation majeures : la voie mTOR et la voie p53 (cf figure 11).

Figure 11 Voies de signalisation impliquant LKB1



#### 1.3.4.3.1. Régulation de la voie mTOR

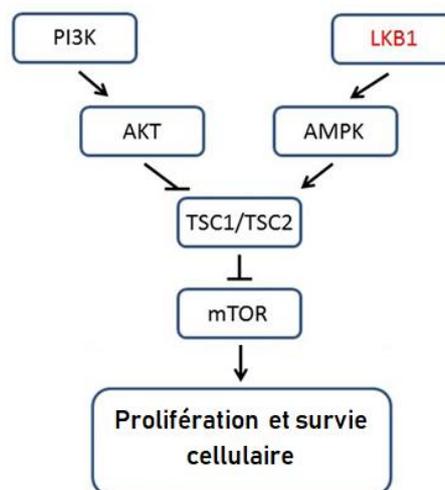
La voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire (47). Son activation peut favoriser le développement d'un processus tumoral en augmentant la prolifération cellulaire et en dérégulant l'apoptose.

La protéine mTOR est une kinase à activité sérine-thréonine-kinase découverte en 1995 (48). Cette protéine est activée en s'associant à d'autres protéines formant ainsi des complexes multi-protéiques : le complexe mTORC1 (association mTOR et RAPTOR) et le complexe mTORC2 (association mTOR et RICTOR). En fonction des protéines qu'elle active ou inhibe

mTOR joue un rôle dans la régulation de la synthèse protéique, dans la régulation du cycle cellulaire, dans la régulation de l'apoptose et dans le contrôle du cytosquelette.

LKB1 régule négativement la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (cf figure 12). En effet, LKB1 favorise via AMPK, l'activation d'un inhibiteur de cette voie qui est TSC1/2 (49). Une mutation de *LKB1* aura donc pour conséquence une levée d'inhibition et une activation de la voie mTOR ce qui entrainera une activation de la prolifération et de la survie cellulaire.

**Figure 12 Régulation négative de mTOR par LKB1 (47)**



#### 1.3.4.3.2. Régulation de la voie p53

Le gène *p53* est l'un des plus importants gènes suppresseurs de tumeur puisqu'il est muté dans environ la moitié des cas de cancer chez l'homme (50). L'un de ses principaux rôles est de bloquer le cycle cellulaire en cas de lésions sur l'ADN. Il permet ainsi le maintien de l'intégrité du génome (51).

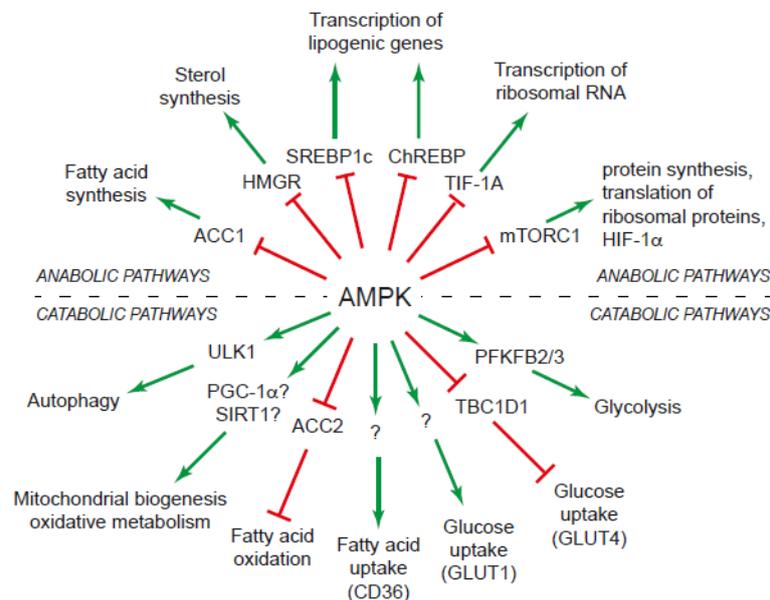
Dans des modèles cellulaires, il a été montré que l'arrêt du cycle cellulaire est consécutif à une augmentation de l'activité transcriptionnelle de *p53*, entre autre suite à sa phosphorylation par LKB1 (52). Il a aussi été montré dans des cellules épithéliales d'intestin de souris que l'activation de *p53* par LKB1 avait un rôle pro-apoptotique (53).

#### 1.3.4.4. Métabolisme

LKB1 entraîne l'activation de protéines de la famille AMPK (AMP-activated Protein Kinase). AMPK est une protéine kinase régulatrice du métabolisme cellulaire, notamment de la

synthèse des lipides (33) (cf figure 13). LKB1 permet par exemple l'inhibition de la lipogenèse hépatique et de la néoglucogenèse suite à l'activation de l'AMPK.

**Figure 13 Protéines et voies métaboliques cibles de l'AMPK (33)**



### 1.3.5. Mutations de *LKB1* et oncogénèse

#### 1.3.5.1. Cancers solides (hors CB)

Des mutations somatiques de *LKB1* ont été mise en évidence dans les cancers colorectaux (54), dans le cancer du pancréas (55), dans les cancers gynécologiques (56) ou encore dans le cancer du sein (57).

#### 1.3.5.2. CB

##### 1.3.5.2.1. Epidémiologie moléculaire

Une mutation de *LKB1* serait retrouvée dans environ 20 à 30% des CBNPC ce qui en ferait la troisième mutation la plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes bronchiques après celles de *p53* et *KRAS* (58).

Certaines études ont étudié la fréquence de la mutation de *LKB1* in vitro dans des lignées cellulaires de CB. En 2002 sur 9 lignées cellulaires de CB, une mutation de *LKB1* était retrouvée dans 2 lignées (59). En 2004, des auteurs ont analysé 30 lignées cellulaires de CB dont 11 adénocarcinomes : 6 des adénocarcinomes soit 54% avaient une mutation du gène

*LKB1* (60). En 2007, il y avait 39% de mutations de *LKB1* dans des lignées cellulaires de CBNPC (61).

Dans des séries de patients avec un adénocarcinome bronchique, 3% à 33% de mutations de *LKB1* ont été retrouvées (cf tableau 5). Sanchez-Cepedes et al. ont été les premiers à montrer en 2002 que 33% des adénocarcinomes bronchiques avaient des mutations somatiques de *LKB1* (59). En 2007, Matsumoto et al. ont mis en évidence 4,5% de mutations de *LKB1* dans des adénocarcinomes bronchiques (lésion primitive ou métastases) (61). En 2007 également, une équipe asiatique a séquencé le gène *LKB1* chez 100 patients Japonais avec un CB (dont 81 adénocarcinomes) (62). Seulement 3% de mutations de *LKB1* étaient retrouvées. En 2008, Koivunen et al. ont étudié la fréquence des mutations de *LKB1* chez 310 patients avec un CBNPC (63) : 13% des patients avec un adénocarcinome avaient une mutation de *LKB1* et surtout les patients originaires des Etats Unis en comparaison avec les patients originaires de Corée ( $p=0,001$ ). En 2014, Fang et al. ont recensé 29 mutations de *LKB1* dans 107 adénocarcinomes bronchiques d'une population chinoise soit 27,1% (64). En 2015, Pécuchet et al. ont retrouvé 92 mutations de *LKB1* chez 490 patients ayant un adénocarcinome bronchique, soit 19% des cas (65).

**Tableau 5 Mutations de *LKB1* dans des séries d'adénocarcinomes bronchiques**

Année	Nombre de patients	Nombre de mutations de <i>LKB1</i>	% de mutations de <i>LKB1</i>	Référence
<b>2002</b>	20	6	33%	(59)
<b>2007</b>	155	7	4,5%	(61)
<b>2007</b>	81	3	3,7%	(62)
<b>2008</b>	207	27	13%	(63)
<b>2014</b>	107	29	27,1%	(64)
<b>2015</b>	409	92	19%	(65)

Les mutations de *LKB1* ont aussi été décrites dans d'autres types histologiques de CB et notamment dans 19% des carcinomes épidermoïdes (66).

Les mutations de *LKB1* ne sont pas exclusives d'autres mutations, notamment *KRAS*. Dans l'étude de Matsumoto et al. une mutation *KRAS* était présente dans 12 des lignées cellulaires analysées : 8 mutations dans des lignées cellulaires avec une mutation de *LKB1* et 4 mutations dans des lignées cellulaires sans mutation de *LKB1*,  $p < 0,005$  (61). Dans l'étude de Koivunen et al. les auteurs retrouvaient également une association significative entre la présence des mutations de *LKB1* et de *KRAS*,  $p = 0,042$  (63). L'étude de Pécuchet et al. retrouvait aussi une association significative pour ces 2 mutations avec  $p = 0,01$  (65). Au contraire, toutes ces études ainsi que celle de Ding et al. (58) citée précédemment montraient une corrélation négative entre la présence d'une mutation de *LKB1* et la présence d'une mutation de l'*EGFR*.

Si on s'intéresse aux données cliniques des patients, toutes les études retrouvaient une corrélation positive entre la présence d'une mutation de *LKB1* et le sexe masculin ou le tabagisme (61) (62) (65) (58).

#### 1.3.5.2.2. Les mutations de *LKB1*

##### a) Types de mutations

Pour rappel, l'ADN est constitué par la répétition de nucléotides. Ceux-ci sont composés de trois parties : une base nucléique, un sucre et un groupement phosphate. Il existe 4 désoryribonucléotides : le dAMP dont la base nucléique est l'adénine, le dGMP dont la base nucléique est la guanine, le TMP dont la base nucléique est la thymine et le dCMP dont la base nucléique est la cytosine. Les nucléotides sont regroupés par trois ou triplet et forment ainsi un codon qui code pour un acide aminé. La succession de ces acides aminés formera alors les protéines.

Les mutations sont des modifications de la séquence de l'ADN.

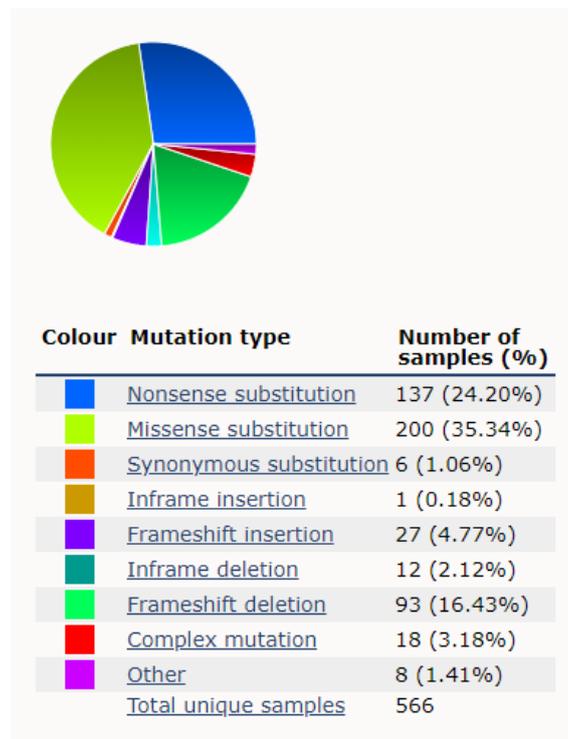
Parmi les mutations, on distingue les mutations ponctuelles ou substitutions où un nucléotide est remplacé par un autre. En cas de mutation faux-sens l'acide aminé produit sera alors différent et la protéine sera modifiée. En cas de mutation non-sens la conséquence sera la synthèse d'un codon stop avec arrêt de la transcription. Enfin, une

mutation par substitution peut aussi être silencieuse c'est-à-dire sans modifications sur la protéine produite.

On distingue également des mutations par décalage du cadre de lecture qui correspondent à l'ajout (insertion ou duplication) ou à la perte (délétion) d'un ou plusieurs nucléotides non multiples de trois. Dans tous ces cas la conséquence sera un décalage du cadre de lecture avec synthèse prématurée d'un codon stop et donc synthèse d'une protéine tronquée.

Dans le CB les principaux types de mutations pour les mutations de *LKB1* sont les suivantes : ponctuelles (faux-sens, non-sens) ou par décalage du cadre de lecture avec délétion (67) (59) (60) (68). La majorité des mutations provoquent un arrêt de la transcription suite à la synthèse d'un codon stop. En 2018, dans la base de données COSMIC, 566 mutations ont été décrites (69) (cf figure 14). Les mutations peuvent être retrouvées sur les 9 exons codant de *LKB1*.

**Figure 14 Mutations de *LKB1* dans le CB en 2018 (69)**



*Légende : nonsense substitution = mutation ponctuelle avec synthèse d'un codon stop ; missense substitution = substitution d'un acide aminé par un autre ; synonymous substitution = mutation silencieuse sans modification de l'acide aminé codé ; inframe insertion = insertion d'un nombre de nucléotides multiple de trois ; frameshift insertion = mutation par décalage du cadre de lecture après insertion ; inframe deletion = délétion d'un nombre de nucléotides multiple de trois ; frameshift deletion = mutation par décalage du cadre de lecture après délétion ; complex mutation = mutation complexe ; other = autres.*

Par exemple, une étude a permis la mise en évidence en 2014 de 29 mutations de *LKB1* (27,1%) dans 107 adénocarcinomes bronchiques (64). Pour 23 (21,5%) il s'agissait de larges délétions d'exons et pour 8 (7,48%), de mutations ponctuelles.

b) Localisation des mutations

Dans l'étude de Pécuchet et al. parue en 2015, les auteurs retrouvent 5% des mutations de *LKB1* dans les exons 1 et 2 et 14% des mutations dans les exons 3 à 9 (65). Dans ce travail, les mutations avec un arrêt de la transcription étaient retrouvées dans les exons 1 et 2.

1.3.5.2.3. *LKB1* et cancérogénèse bronchique

*LKB1* est un gène suppresseur de tumeur. Une mutation de *LKB1* entraîne une levée d'inhibition de la voie mTOR et donc une activation de la prolifération et de la survie cellulaire.

Différentes études se sont intéressées aux conséquences des mutations de *LKB1* dans le CB.

La perte de fonction de *LKB1* pourrait avoir un rôle dans l'initiation tumorale comme démontré dans les carcinomes hépatocellulaires, le cancer du sein, les cancers de l'endomètre ou encore les cancers du pancréas (70).

La mutation de *LKB1* serait également impliquée dans la trans-différenciation cellulaire. En 2007, Ji et al. ont montré que la perte de fonction de la protéine *LKB1* conférait aux adénocarcinomes bronchiques la capacité à se trans-différencier en carcinomes épidermoïdes (66).

Enfin, les mutations de *LKB1* conféreraient aux carcinomes bronchiques un fort pouvoir métastatique. Dans l'étude de Ji et al. citée précédemment, les auteurs ont étudié dans des modèles murins de CB les conséquences d'une délétion du gène *LKB1* (66). Les souris mutées avaient plus de métastases ganglionnaires ou à distance. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une mutation de *LKB1* entraînerait une surexpression du gène promoteur de métastases *NEDD9*, déjà identifié dans les mélanomes ou les cancers du sein. Zhao et al. (71) en 2014 puis Calles et al. (72) en 2015 ont également montré que la présence d'une mutation du gène *LKB1* chez des patients avec un CB était significativement associée à un risque plus important de développer des métastases cérébrales. Dans ces 2 études, les auteurs avaient

inclus respectivement 174 et 151 patients suivis pour un CBNPC. Une mutation de *LKB1* pourrait donc être un facteur prédictif d'agressivité et notamment du risque de développer des métastases cérébrales dans les cancers bronchiques.

#### **1.4. Prise en charge des adénocarcinomes bronchiques d'emblée métastatiques (stade IV)**

Les adénocarcinomes bronchiques sont les CB les plus fréquents. Ils représentent également le type histologique dans lequel les drivers oncogéniques ont été initialement décrits. Ce travail de thèse s'est intéressé aux adénocarcinomes bronchiques métastatiques. Leur prise en charge va être détaillée dans cette partie.

##### **1.4.1. Généralités**

La prescription d'un traitement anti-cancéreux est toujours discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle se base sur les antécédents du patient, ses comorbidités, son âge et son état général ou Performans Status (PS) (cf tableau 6) avec les recommandations des référentiels (73) (74).

**Tableau 6 Indice de Performans Status selon l'Organisation Mondiale de la Santé (75)**

<b>PS</b>	<b>Définition</b>
0	Asymptomatique, activité normale
1	Symptomatique, activité ambulatoire
2	Symptomatique, alité moins de 50% de la journée
3	Symptomatique, alité plus de 50% de la journée
4	Invalide, alitée toute la journée

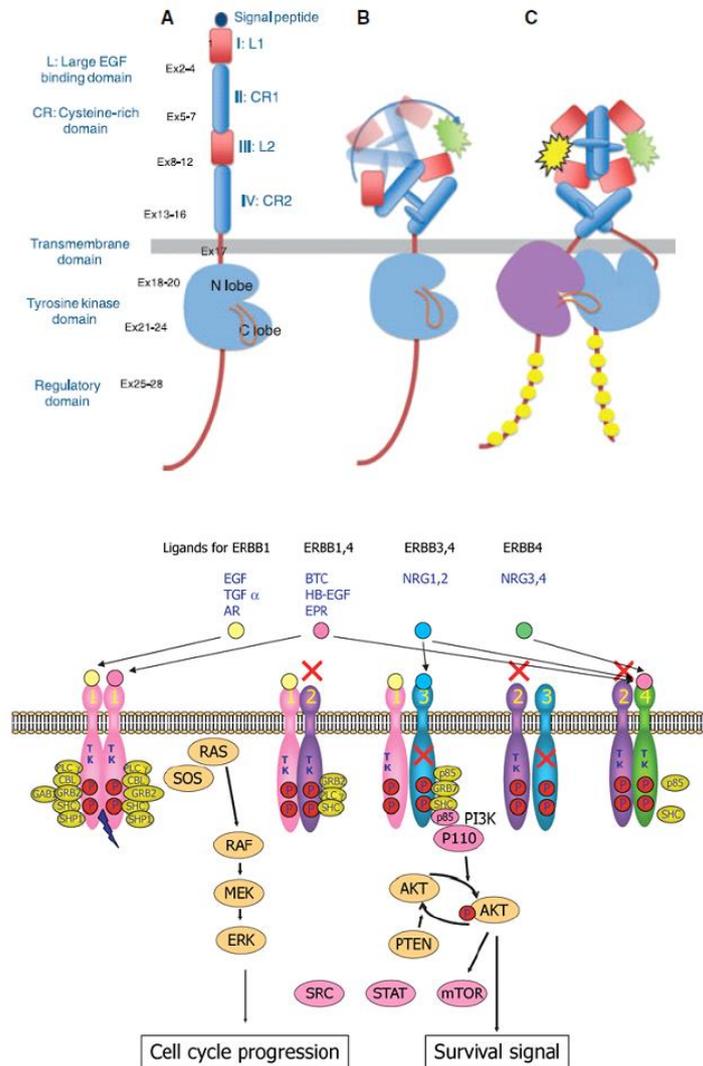
## **1.4.2. Adénocarcinomes avec addiction oncogénique**

### **1.4.2.1. Tumeurs avec mutation activatrice du gène de l'EGFR**

#### **1.4.2.1.1. Récepteur de l'EGF**

EGFR ou HER1 est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille HER, elle-même composée de 4 membres (HER 1 à 4). Ces récepteurs ont une structure identique avec un domaine extra-cellulaire de liaison au ligand, un domaine trans-membranaire et un domaine intra-cellulaire porteur de l'activité tyrosine kinase (76). Après liaison d'un ligand, EGFR s'homodimérise ou s'hétérodimérise avec un autre récepteur membranaire à activité tyrosine kinase ce qui permet l'activation de différentes voies de signalisation favorisant la survie et la prolifération cellulaire (77) (78) (cf figure 15).

**Figure 15 Famille et structure du récepteur de l'EGFR (76) (77)**



La protéine EGFR est fortement exprimée dans les cellules épithéliales bronchiques et modérément dans les cellules épithéliales alvéolaires (79). Les mutations de l'EGFR ont été découvertes en 2004 (16) (80). Il s'agit principalement de mutations localisées dans les exons codant pour le domaine tyrosine kinase. Quarante pour cent des mutations de l'EGFR dans les CBNPC sont des délétions de l'exon 19 ou une substitution de l'exon 21 (mutation L858R) (81). En France, les mutations de l'EGFR sont présentes dans 10 à 12% des patients avec CBNPC (15). Elles sont associées à des caractéristiques particulières (82). La fréquence des mutations de l'EGFR est de 40% chez les non-fumeurs et de 7% chez les fumeurs. Par ailleurs, ces mutations sont présentes chez 17% des femmes et 3% des hommes. Néanmoins, ces caractéristiques ne permettent pas de prévoir l'existence d'une mutation, il faut donc les

rechercher systématiquement dans tous les cas de CBNPC métastatique (recommandations INCa).

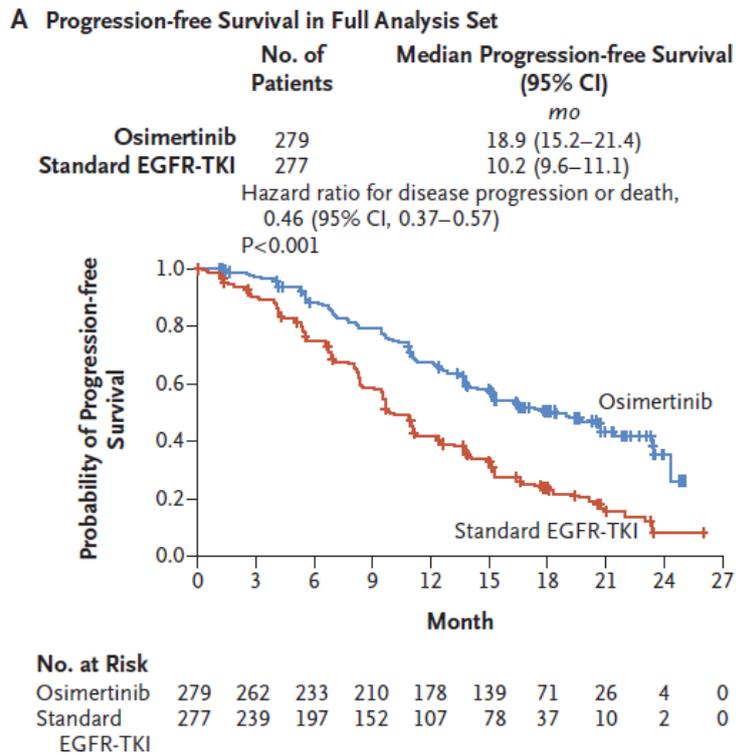
#### 1.4.2.1.2. Traitement de première ligne

Actuellement, en cas de mutation activatrice de l'*EGFR*, les recommandations sont en faveur de l'utilisation en 1<sup>ère</sup> ligne d'un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) de l'*EGFR*. Aujourd'hui, 4 molécules ont l'AMM (ou autorisation de mise sur le marché) en 1<sup>ère</sup> ligne.

L'erlotinib (150mg/jr) et le gefitinib (250mg/jr) sont des ITK de 1<sup>ère</sup> génération. Ils se fixent de façon réversible à l'*EGFR* muté. L'afatinib (40mg/jr) est un ITK de 2<sup>ème</sup> génération. Il est capable d'inhiber l'activité tyrosine kinase de tous les récepteurs de la famille HER présentant une activité tyrosine kinase et il se fixe de manière irréversible sur le récepteur de l'*EGFR* muté. Ces molécules ont montré leur supériorité par rapport à une chimiothérapie de première ligne en termes de SSP (83).

Depuis mai 2018, l'osimertinib, ITK de 3<sup>ème</sup> génération a l'AMM en première ligne grâce aux résultats de l'étude FLAURA III (84). Cette étude est un essai de phase III, multicentrique, en double aveugle, randomisant entre décembre 2014 et mars 2016, 556 patients avec un CBNPC avancé muté *EGFR* (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R) préalablement non traité : 279 patients recevaient de l'osimertinib versus 277 du gefitinib ou de l'erlotinib. L'objectif principal était la SSP. Cet essai est clairement en faveur de l'osimertinib en 1<sup>ère</sup> ligne avec une SSP de 18,9 mois vs 10,2 mois (HR 0,46, 95% IC, 0,37-0,57,  $p < 0,001$ ) (cf figure 16). Les données de survie globale étaient immatures au moment de l'analyse mais les résultats préliminaires semblent en faveur de l'osimertinib et le taux de survie à 18 mois est de 83% vs 71%.

**Figure 16 SSP Osimertinib versus gefitinib ou erlotinib étude FLAURA III (84)**



#### 1.4.2.1.3. Traitement en 2<sup>ème</sup> ligne

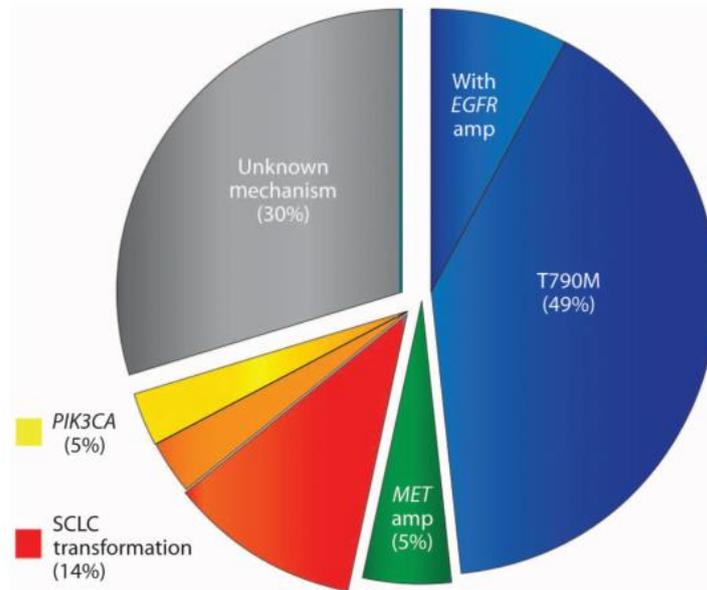
Quasiment tous les patients répondeurs ou contrôlés sous ITK de l'EGFR vont présenter une progression, avec une médiane de survie sans progression (mSSP) de 12-14 mois (résistance acquise) (85).

Cependant, en cas de progression sous ITK-EGFR il est recommandé de différencier une progression oligométastatique accessible à un traitement local, d'une progression lente et asymptomatique avec possibilité de poursuivre l'ITK et enfin d'une progression multi-site ou rapide et symptomatique.

Le principal mécanisme de résistance acquise est l'émergence d'une deuxième mutation de l'EGFR au niveau de l'exon 20 (substitution T790M). D'autres mécanismes de résistance acquise ont été identifiés comme l'activation d'une autre voie de signalisation que celle de l'EGFR et la transformation histologique (86) (87) (cf figure 17). La mutation T790M est identifiée dans 50 à 60% des cas de résistance acquise aux ITK-EGFR de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération. Ainsi, en cas de progression après une première ligne sous ITK-EGFR de 1<sup>ère</sup> ou

2<sup>ème</sup> génération, elle doit être recherchée, en première intention sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide) puis sur re-biopsie tissulaire en cas de négativité.

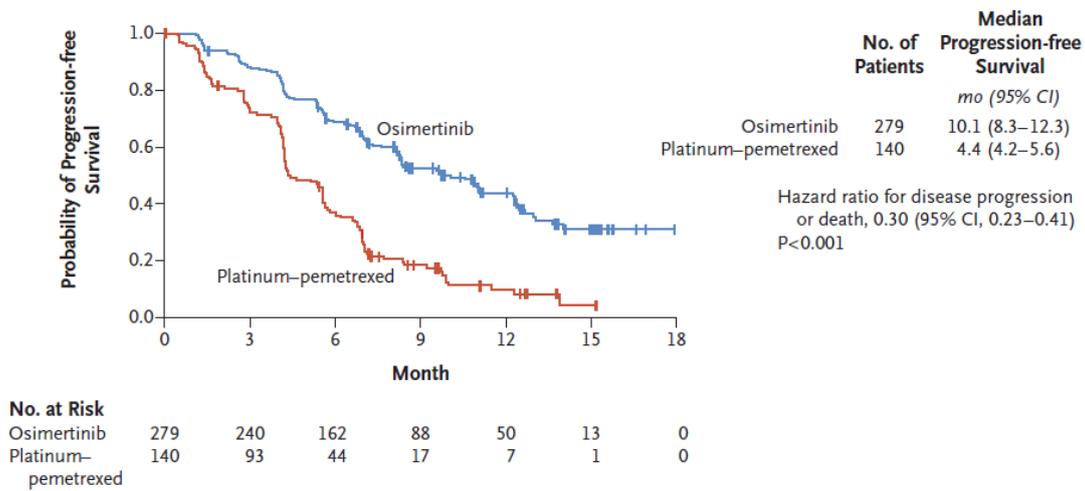
**Figure 17 Mécanismes de résistance aux ITK de l'EGFR de 1ère et 2ème génération (88)**



L'étude AURA3 a comparé la prescription en 2<sup>ème</sup> ligne d'une chimiothérapie à base de pemetrexed avec cisplatine ou carboplatine versus de l'osimertinib à la dose de 80 mg par voie orale chez des patients avec un adénocarcinome bronchique muté *EGFR* ayant déjà reçu en 1<sup>ère</sup> ligne un ITK-EGFR de première ou deuxième génération (89). Cette étude de phase III a randomisé 419 patients avec une mutation T790M à progression sous ITK. Deux cent soixante dix neuf patients ont été randomisés dans le groupe osimertinib et 140 dans le groupe chimiothérapie. Les résultats étaient clairement en faveur du groupe osimertinib avec une SSP de 10,1 mois versus 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR 0,3 ; IC 95%, 0,23 à 0,41 ;  $p < 0,001$ ) (cf figure 18). La présence d'une mutation T790M permet donc de débiter un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par un ITK de 3<sup>ème</sup> génération, l'osimertinib. En son absence, une chimiothérapie par doublet à base de sel de platine doit être proposée en fonction du PS.

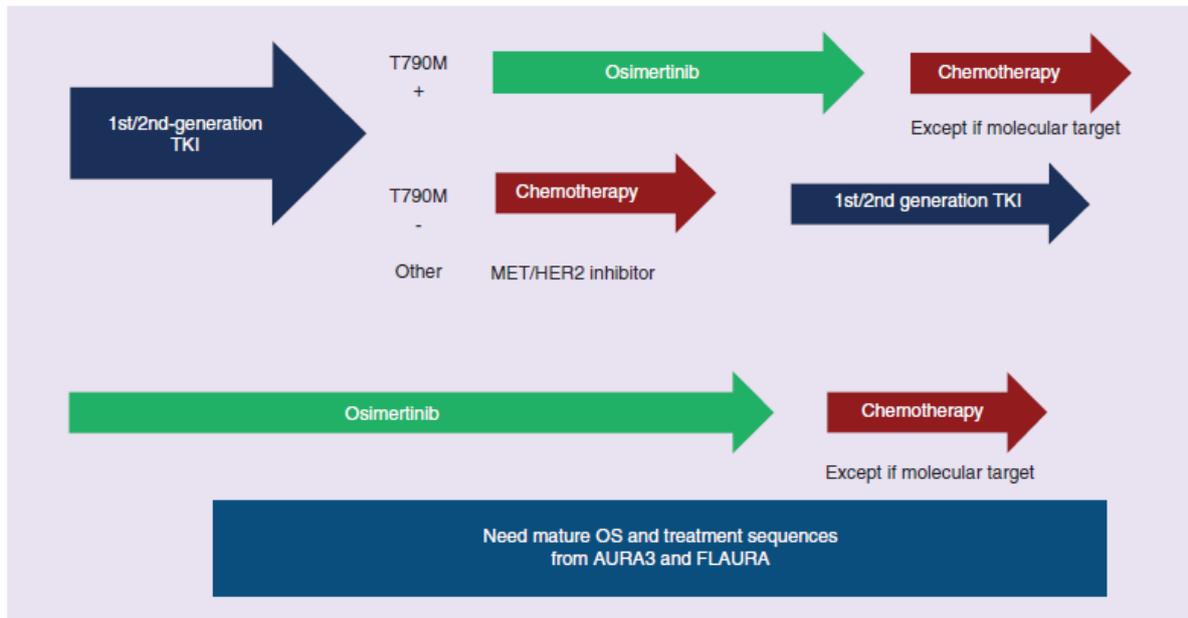
**Figure 18 SSP Osimertinib vs Chimiothérapie étude AURA3 (89)**

**A Patients in Intention-to-Treat Population**



La stratégie de prise en charge des CBNPC mutés *EGFR* n'est donc pas encore clairement établie. Actuellement il est possible d'administrer en première ligne chez les patients mutés *EGFR* un ITK de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération ou alors de prescrire d'emblée de l'osimertinib (90). Dans le premier cas, en cas de progression sous ITK de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération avec présence d'une mutation T790M, l'osimertinib en deuxième ligne est le traitement recommandé. En l'absence de mutation une chimiothérapie est à discuter en fonction de l'état général du patient. Dans l'autre cas, en cas de progression sous osimertinib en première ligne, une chimiothérapie selon l'état général du patient est le traitement recommandé (cf figure 19).

**Figure 19 Propositions de prise en charge des CBNPC mutés EGFR (90)**



#### **1.4.2.2. Tumeur avec réarrangement du gène ALK**

##### **1.4.2.2.1. Réarrangement du gène ALK**

La protéine ALK pour Anaplastic Lymphoma Kinase est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 2. Cette protéine est constituée de 3 domaines : un domaine extracellulaire de liaison avec le ligand, un domaine intracellulaire possédant un domaine kinase et un domaine de dimérisation. Le réarrangement du gène *ALK* a initialement été décrit dans le lymphome anaplasique (91).

Le réarrangement du gène *ALK* dans le CB a été découvert en 2007 (92). Il s'agit d'un mécanisme de translocation chromosomique sans perte de matériel au sein du chromosome 2, qui entraîne la juxtaposition du gène *ALK* codant pour l'activité tyrosine kinase et d'un second gène dont le plus connu est *EML4* (cf figure 20). D'autres partenaires sont connus comme *TGF*, *KIF5B* ou *KLC1* (93). Le gène de fusion ainsi obtenu entraîne une activation constitutive (c'est-à-dire permanente, en l'absence de ligand) de l'activité tyrosine kinase de ALK, avec stimulation de différentes voies de signalisation intracellulaires aboutissant à un signal oncogénique de survie et de prolifération (94) (cf figure 21). Ce réarrangement est

retrouvé dans moins de 5 % des cas d'adénocarcinomes mais chez plus de 14 % des non-fumeurs, le plus souvent des hommes jeunes (15).

La RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) a été la première méthode utilisée pour la détection du réarrangement du gène *ALK* (95). La méthode de référence actuellement est l'immunohistochimie (IHC)(96) avec une confirmation par l'hybridation in situ en fluorescence ou FISH (97) en cas de positivité.

**Figure 20 Gène de fusion ALK-EML4 (92)**

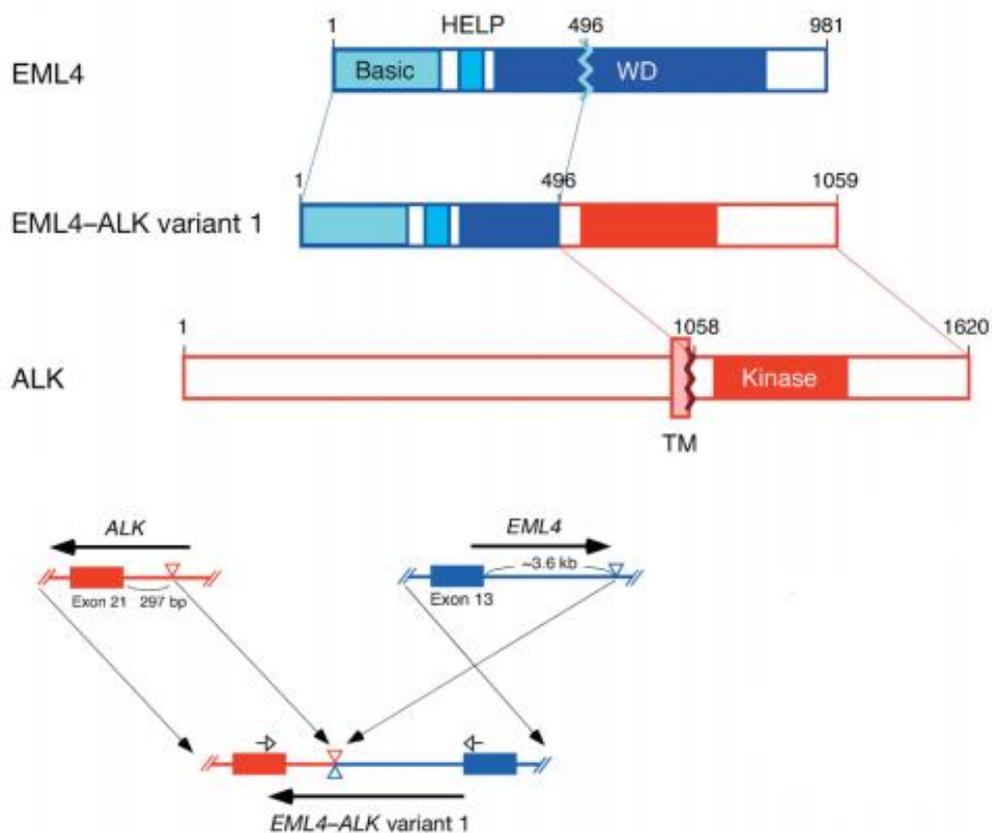
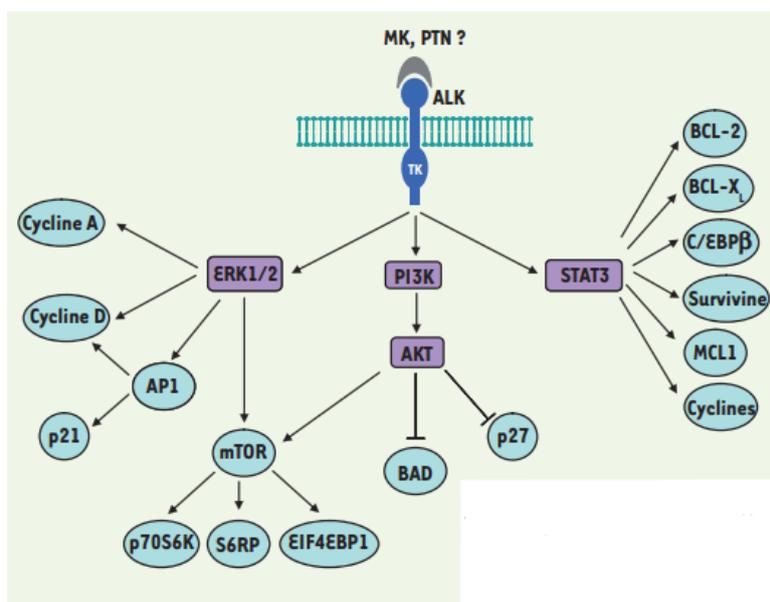


Figure 21 Voies de signalisation impliquant ALK (94)

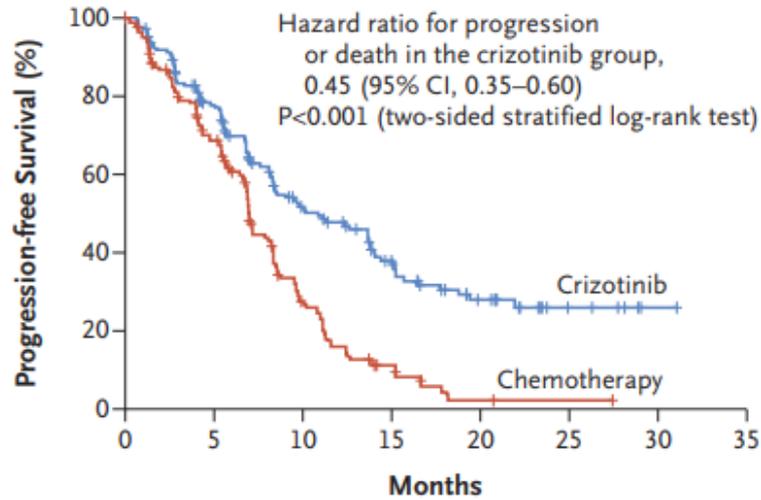


#### 1.4.2.2.2. Traitement de première ligne

Actuellement, dans les CBNPC avec réarrangement du gène *ALK*, le crizotinib a l'AMM en première ligne et est administré à la dose de 250mg deux fois par jour. Son indication est basée sur l'étude PROFILE1014 qui a montré sa supériorité en première ligne versus une chimiothérapie avec sel de platine et pemetrexed, et ce en termes de SSP et de taux de réponse (98). Dans cette étude de phase III, 343 patients avec un réarrangement du gène *ALK* étaient randomisés, 171 dans le groupe crizotinib et 169 dans le groupe chimiothérapie. Les résultats étaient en faveur du crizotinib avec une SSP de 10,9 mois versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie (IC 95%, 0,35 à 0,60,  $p < 0,001$ ) (cf figure 22). De même, le taux de réponse était de 74% dans le groupe crizotinib versus 45% dans le groupe chimiothérapie,  $p < 0,001$ .

**Figure 22 SSP Crizotinib versus chimiothérapie en 1ère ligne en cas de réarrangement du gène *ALK* (98)**

**A Progression-free Survival**



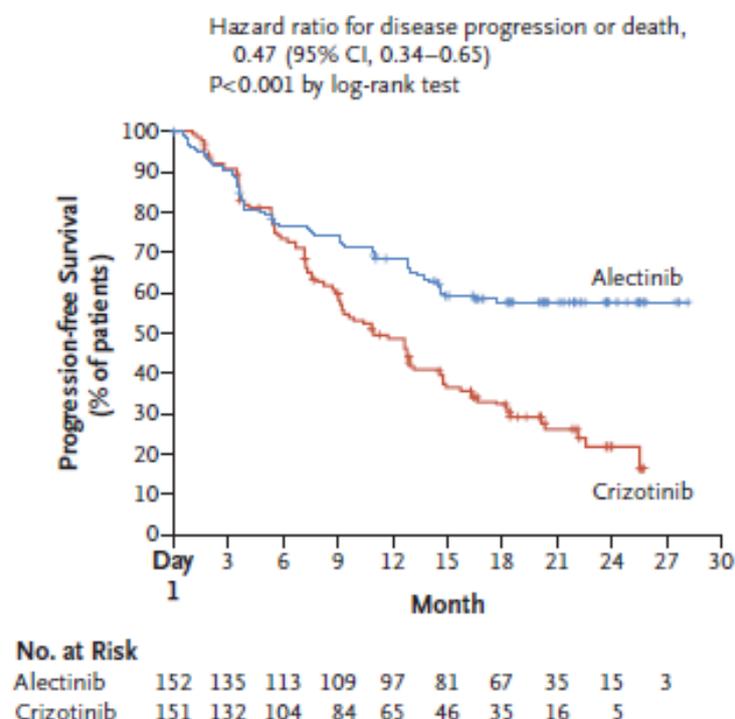
**No. at Risk**

Crizotinib	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0

Depuis le 6 aout 2018, l’alectinib (ITK-ALK de 2<sup>ème</sup> génération) à la dose de 600mg deux fois par jour, a également l’AMM en 1<sup>ère</sup> ligne. En effet, il a démontré sa supériorité par rapport au crizotinib en 1<sup>ère</sup> ligne avec un taux de survie sans évènement à 12 mois respectivement de 68,4% (IC 95%, 61,0 à 75,9) vs 48,7% (IC 95%, 40,4 à 56,9 ; p<0,001)(cf figure 23) (99).

**Figure 23 SSP Alectinib versus crizotinib en 1ère lignes de CBNPC avec réarrangement du gène ALK (99)**

**A Progression-free Survival**



1.4.2.2.3. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

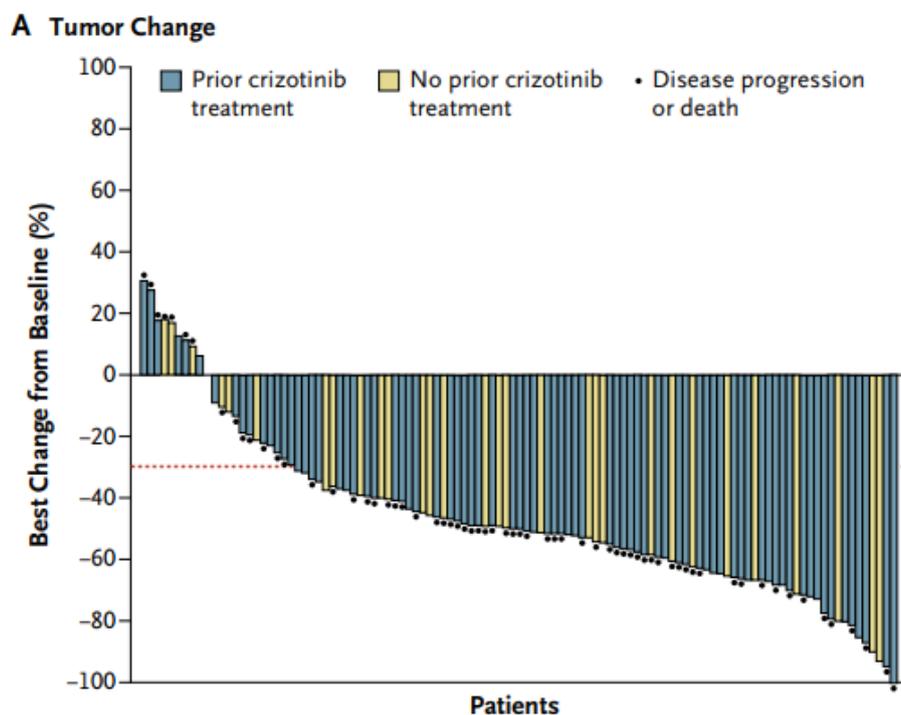
Quasiment tous les patients répondeurs ou contrôlés sous ITK-ALK vont présenter une progression (résistance acquise), avec une mSSP de 9 mois. En cas de progression sous ITK-ALK il est recommandé de différencier une progression oligométastatique accessible à un traitement local, d'une progression lente et asymptomatique avec possibilité de poursuivre l'ITK et enfin d'une progression multi-site ou rapide et symptomatique.

Les mécanismes de résistances sont multiples (100). Il y aurait tout d'abord un mauvais passage de la barrière hémato-encéphalique du crizotinib ce qui explique l'importance des rechutes cérébrales. La progression peut également s'expliquer par l'activation d'autres voies de signalisation telles que cKit, KRAS ou EGFR. Il peut enfin apparaître des mutations de résistance au niveau du gène *ALK* (par exemple au niveau du site de liaison du crizotinib) ou se développer une amplification de celui-ci (101). La recherche du mécanisme de résistance sur ADN circulant ou re-biopsie peut être pratiquée (102). En effet, le profil de

sensibilité des ITK-ALK de 2<sup>ème</sup> génération serait différent en fonction de la mutation de résistance développée.

En deuxième ligne, le ceritinib a actuellement l'AMM à la dose de 750mg une fois par jour grâce à une étude phase I où le taux de réponse objective chez des patients auparavant traités par crizotinib était de 56% (IC 95%, 45 à 67) (103) (cf figure 24).

**Figure 24 Réponse au ceritinib, étude de phase I (103)**



#### 1.4.2.2.4. Perspectives

En troisième ligne, la prescription d'une chimiothérapie avec sel de platine et pemetrexed (104) est actuellement recommandée.

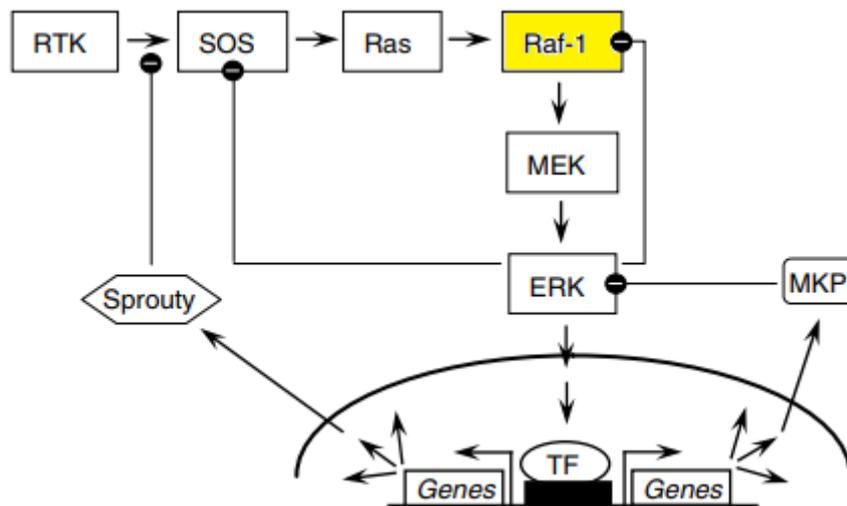
Enfin, des autorisations temporaires d'utilisation ou ATU sont également possibles pour le lorlatinib et le brigatinib en cas de résistance aux ITK-ALK précédemment cités.

#### 1.4.2.3. Tumeur avec mutation du gène *BRAF* de type *V600E*

Le gène *BRAF* code pour une serine / thréonine kinase intra-cytoplasmique (105).

Les mutations du gène *BRAF* entraînent l'activation constitutive de la voie des MAP kinases, en aval d'EGFR et de RAS (106) (cf figure 25).

**Figure 25 Voies de signalisation impliquant BRAF (106)**



La mutation V600E correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans le gène de *BRAF*, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E). Cette mutation se produit au sein de l'exon 15 codant pour l'activité kinase.

Fréquente dans les mélanomes, cette mutation est plus rare dans le CBNPC où elle est retrouvée dans environ 2% des cas et exclusivement dans les adénocarcinomes. La majorité des patients diagnostiqués avec une mutation *BRAF* V600E le sont à un stade avancé. Ce sont essentiellement des femmes, non fumeuses, avec un âge moyen de 65 ans (107).

L'association Dabrafenib (ciblant *BRAF*) 300 mg x2/j) et Trametinib (ciblant MEK) 2 mg x 1/j) a montré son efficacité en première et en seconde ligne de traitement (108) (108) (109) en présence de cette mutation.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK, une chimiothérapie par doublet à base de sels de platine doit être utilisée selon le PS.

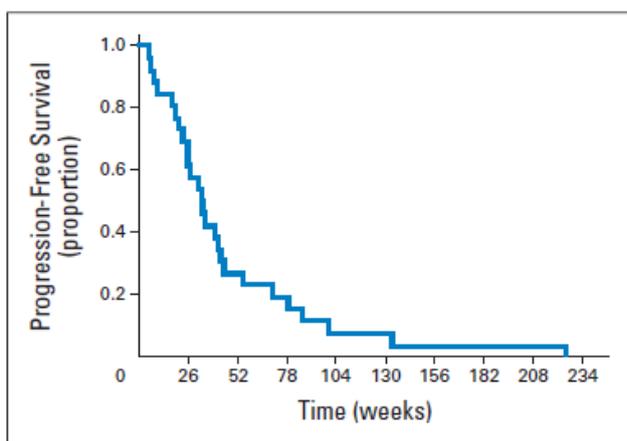
#### **1.4.2.4. Tumeur avec réarrangement du gène de *ROS1***

*ROS1* (ROS Proto-oncogene 1) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, sans ligand connu.

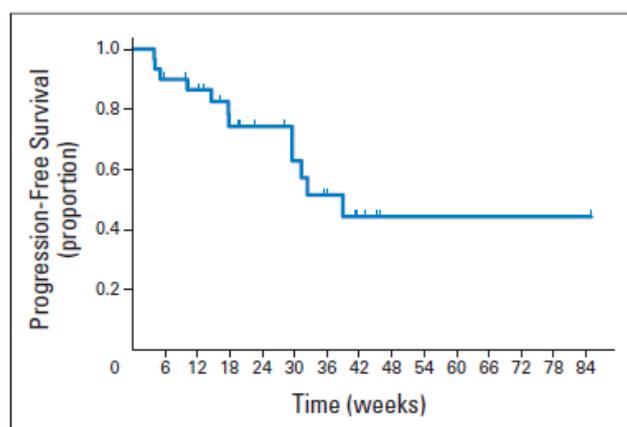
Le gène *ROS1* est situé sur le bras long du chromosome 6 (110). Les réarrangements du gène *ROS1* sont principalement inter-chromosomiques (c'est-à-dire impliquant 2 chromosomes non homologues), avec de nombreux gènes partenaires (*CD74*, *TMP3*, *SDC4*...). Ces réarrangements seraient exclusifs des autres altérations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (mutations d'*EGFR*, mutations de *KRAS*, réarrangement d'*ALK*, etc.)(111). Les protéines de fusion *ROS1*, identifiées comme oncogènes dans le CB, présentent une activation constitutive de l'activité tyrosine-kinase et sont associées à une sensibilité *in vitro* aux ITK-ALK (112). La présence d'une translocation *ROS1* est rare et retrouvée dans environ 1 % des CBNPC de type adénocarcinome et plus particulièrement chez les sujets jeunes et non-fumeurs (110).

Le crizotinib a une AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de *ROS1* (113). Une étude rétrospective a en effet montré sa supériorité par rapport au pemetrexed avec une SSP médiane de 9,1 mois (cf figure 26).

**Figure 26 SSP Pemetrexed versus crizotinib chez les patients avec réarrangement *ROS1* (113)**



**Fig 3.** Progression-free survival on pemetrexed-based chemotherapy in patients with lung cancer and an *ROS1* rearrangement.



**Fig 5.** Progression-free survival on crizotinib in patients with lung cancer and an *ROS1* rearrangement.

Le ceritinib a également une efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne dans les réarrangements de *ROS1* (114).

La prescription d'une chimiothérapie est également possible mais celle-ci doit être à base de pemetrexed. En effet de nombreuses études ont montré que la présence d'un réarrangement de *ROS1* était un facteur prédictif de réponse à une chimiothérapie à base de pemetrexed (115) (116) (117). Tout comme dans les adénocarcinomes bronchiques avec réarrangement du gène *ALK* cela serait lié à un faible niveau d'expression de la thymidylate synthase (TS) (118) (119). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de la thymidine et est donc essentielle à la synthèse de l'ADN. Le pemetrexed est un analogue de l'acide folique qui inhibe la TS. Il a été montré in vitro que des hauts niveaux d'expression de TS conféraient une résistance au pemetrexed (120). Au contraire, des faibles niveaux de TS, comme dans les adénocarcinomes avec réarrangement du gène *ALK* ou réarrangement du gène *ROS1*, étaient prédictifs d'une réponse au pemetrexed.

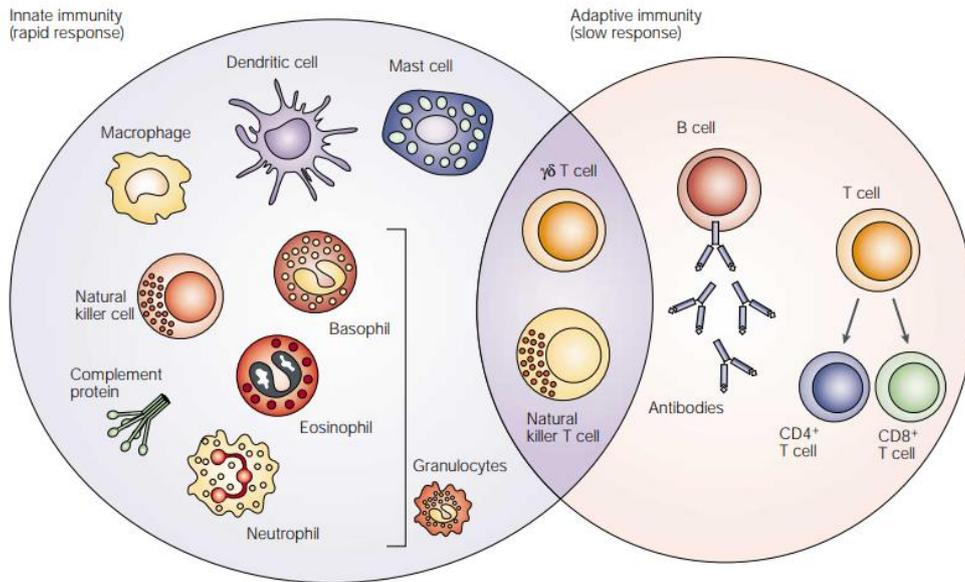
### **1.4.3. Adénocarcinomes sans addiction oncogénique**

#### **1.4.3.1. Introduction**

Le standard dans le traitement des adénocarcinomes bronchiques métastatiques sans addiction oncogénique était jusqu'à récemment la chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. Les avancées récentes en cancérologie et notamment l'avènement de l'immunothérapie ont bouleversé ces dernières années la prise en charge de ces patients.

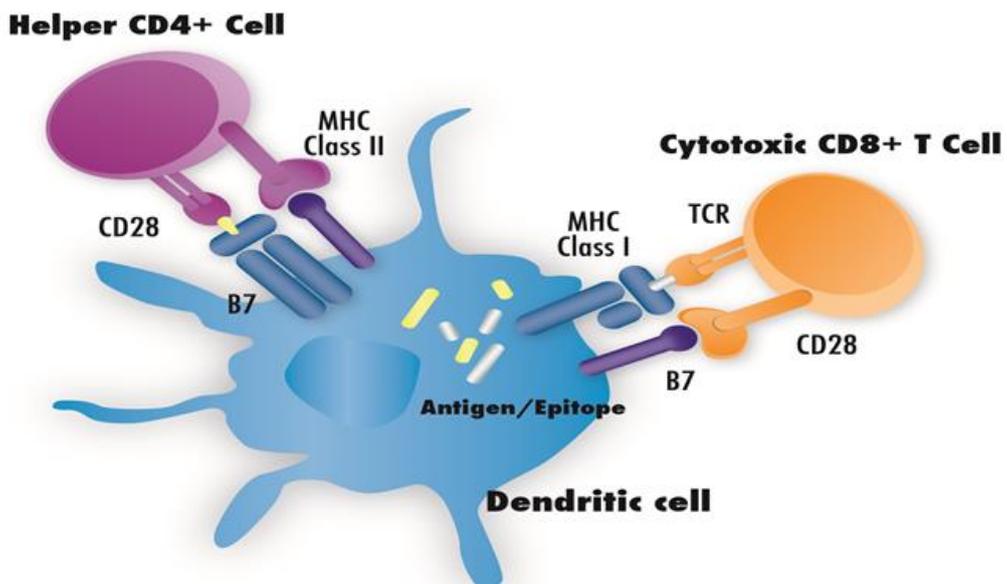
Le système immunitaire implique d'une part les cellules innées qui ont un rôle de détection (cellules Natural Killer, cellules dendritiques) et les cellules adaptatives essentielles à l'expansion de la réponse immunitaire et à la mémoire immunitaire (lymphocytes T et lymphocytes B) (cf figure 27)(121). Après l'activation du système immunitaire inné, le système immunitaire adaptatif prend en quelque sorte le relais. Par exemple, les cellules dendritiques vont activer les lymphocytes T CD4 et CD8. Les lymphocytes T CD4 vont sécréter des cytokines et coordonner la réponse immunitaire alors que les lymphocytes T CD8 vont détruire les cellules cibles (comme les agents infectieux ou les cellules cancéreuses).

**Figure 27 Immunité innée et adaptative (121)**



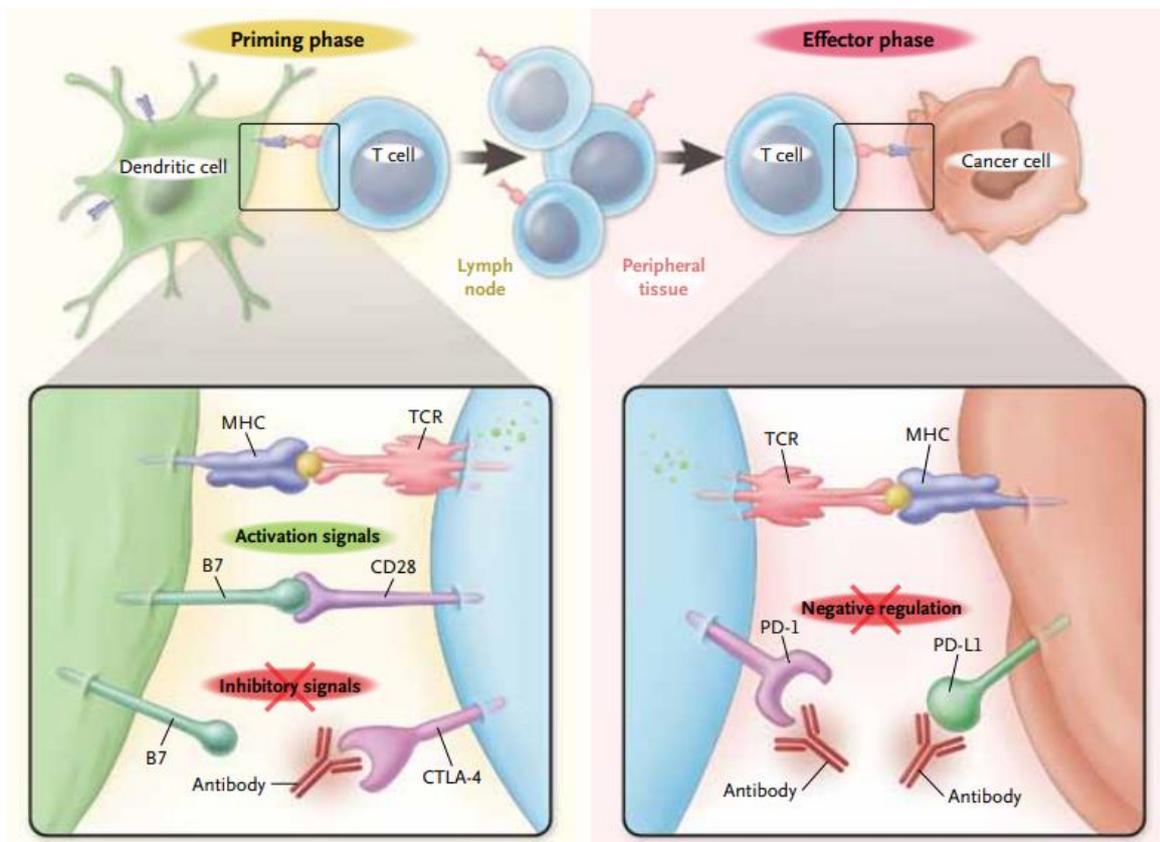
La cellule dendritique va lors de la phase initiale phagocyter une cellule cible (cellule tumorale par exemple) et présenter aux lymphocytes T un peptide dégradé. Ceci se fait via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH : CMH I pour les lymphocytes T CD8 et CMH II pour les lymphocytes T CD4 (cf figure 28) (122).

**Figure 28 Cellule dendritique et activation du système immunitaire adaptatif (122)**



Pour éviter une réponse immunitaire excessive, une régulation existe et est médiée par les « checkpoint » inhibiteurs ou points de contrôle immunitaires. Cette régulation négative permet de contrôler la réponse immunitaire et est indispensable en cas d'infection mais délétère en cas de réponse anti-tumorale. Il existe de nombreux checkpoint inhibiteurs mais actuellement en cancérologie deux sont ciblables : CTLA4 et PD1/PDL-1 (cf figure 29) (123).

**Figure 29 Checkpoint inhibiteurs : CTLA4 et PD1/PDL-1 (123)**



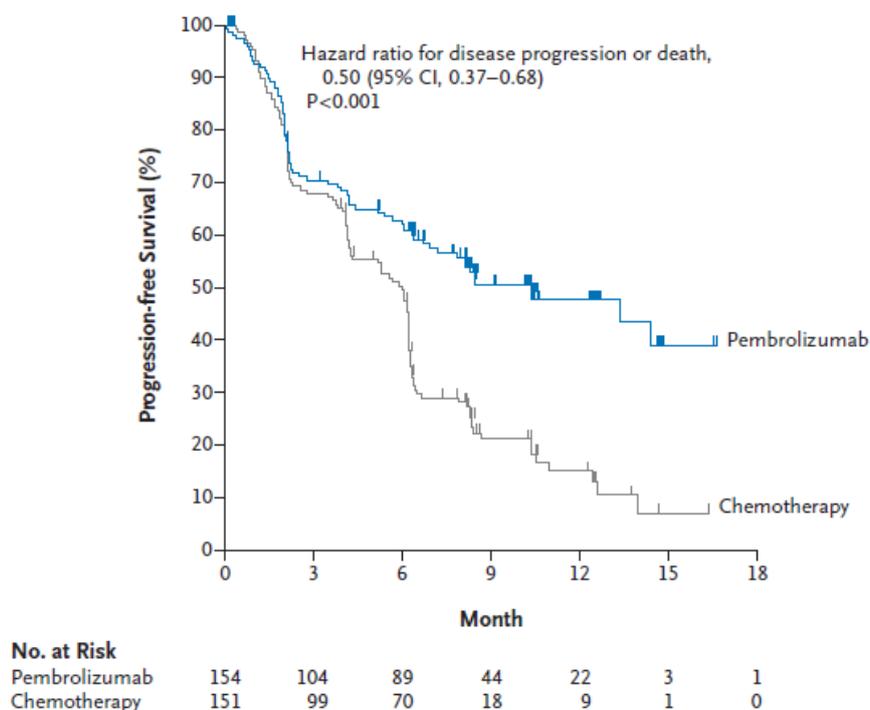
En cancérologie bronchique, les anti-PD1/PD-L1 sont devenus une nouvelle modalité thérapeutique dans la prise en charge des patients. Leur prescription est notamment conditionnée par la quantification du niveau d'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales.

#### **1.4.3.2. Traitement de première ligne**

En cas de positivité de PD-L1 (ou Programmed death-ligand 1) supérieure ou égale à 50%, le pembolizumab à la dose de 200mg toutes les 3 semaines est indiqué. Le pembolizumab (MK34-75) est un anticorps monoclonal IgG4 anti-PD1 administré par voie intra-veineuse

(124). Il a obtenu l'AMM en première ligne suite aux résultats de l'étude KEYNOTE-024 (125). Dans cette étude de phase III, 305 patients avec un CBNPC avancé dont l'expression de PD-L1 était supérieure ou égale à 50% étaient randomisés en 2 groupes : 1 groupe qui recevait du pembrolizumab à la dose de 200mg toutes les 3 semaines et 1 groupe qui recevait une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. Le critère de jugement principal était la SSP. Les résultats étaient en faveur du pembrolizumab avec une SSP de 10,3 mois vs 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie (cf figure 30).

**Figure 30 SSP Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1ère ligne des CBNPC avec PD-L1>50% (125)**

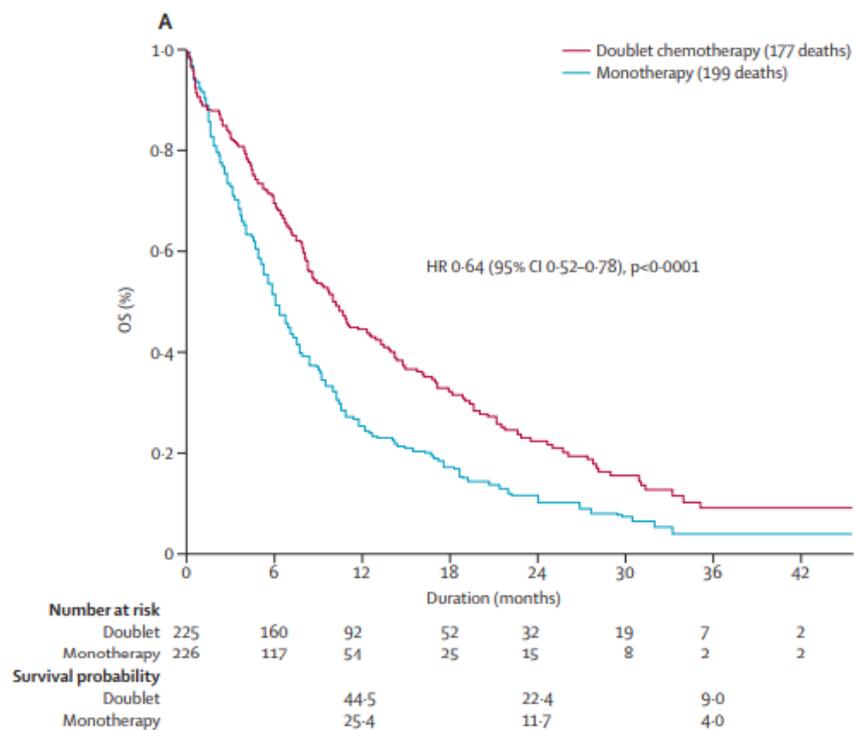


Chez les patients avec une positivité de PD-L1 inférieure à 50%, une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine est recommandée. Il est également possible d'ajouter à la chimiothérapie du bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, à la dose de 15mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité, en l'absence de contre-indication (hypersensibilité à la substance active, hypertension artérielle non contrôlée, métastases cérébrales non traitées, syndrome néphrotique, thrombose artérielle récente ou hémorragie active, proximité de la tumeur bronchique avec les gros vaisseaux). Son adjonction à une chimiothérapie à base de sel de platine a montré sa supériorité par rapport à une

chimiothérapie seule en termes de survie globale et de SSP (126) (127) (128). Chez les patients avec un PS supérieur ou égal à 2, chez les patients avec de nombreuses comorbidités, une monothérapie doit être discutée voire l'orientation vers des soins de confort.

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans de PS 0 ou 1, il est recommandé d'administrer du pembrolizumab en cas de positivité de PD-L1 supérieure à 50%. Dans le cas contraire, il est recommandé d'utiliser une chimiothérapie avec une association de carboplatine et de paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire. Une étude de phase III a en effet démontré la supériorité de cette association sur une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) avec une médiane de survie globale respectivement de 10,3 mois versus 6,2 mois (HR 0,64 ; IC 95% 0,52 à 0,78 ;  $p < 0,0001$ ) (cf figure 31) (129).

**Figure 31** Survie globale carboplatine/paclitaxel versus monothérapie en 1ère ligne chez le sujet âgé (129)



#### 1.4.3.3. Traitement de maintenance

Il existe 2 types de maintenance : la maintenance de continuation et la switch maintenance. Elle n'est recommandée que chez des patients PS 0 ou 1. La maintenance de continuation consiste à poursuivre une des molécules de chimiothérapie utilisée en première ligne chez

les patients répondeurs ou stables après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. La switch maintenance consiste à prescrire une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées en première ligne, chez les patients répondeurs ou stables après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. Le pemetrexed a montré une amélioration en termes de SSP dans les 2 situations (130) (131).

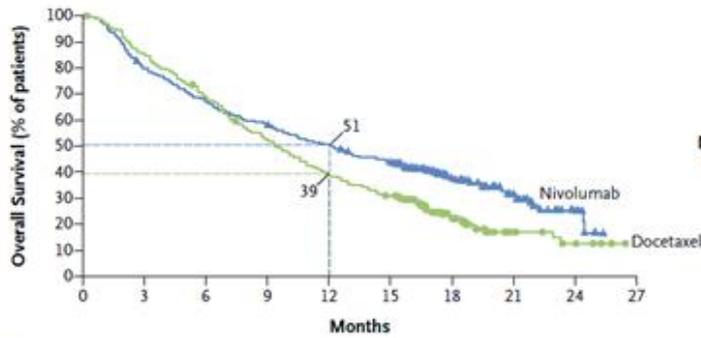
#### **1.4.3.4. Traitement de deuxième ligne et ultérieurement**

Chez les patients préalablement traités par immunothérapie en première ligne, une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine est recommandée en deuxième ligne. Le choix des molécules utilisées se fait selon l'état général du patient.

Chez les patients préalablement traités par chimiothérapie, il est indiqué d'utiliser en deuxième ligne soit une immunothérapie soit une chimiothérapie. La chimiothérapie par docetaxel est le standard historique en deuxième ligne des adénocarcinomes bronchiques métastatiques. Cependant des études récentes ont montré la supériorité du nivolumab (quelque-soit le statut PD-L1) (cf figure 32) mais également du pembrolizumab (chez des patients avec une positivité de PD-L1 > 1%) par rapport au docetaxel en deuxième ligne en termes de survie globale (132) (133). Le nivolumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti PD1. Une chimiothérapie par paclitaxel en association avec du bevacizumab a également montré sa supériorité par rapport au docetaxel seul en deuxième ligne dans une étude récente (134). Cette étude de phase III a montré des résultats de SSP et de survie globale en faveur de l'association paclitaxel / bevacizumab en comparaison au docetaxel seul. La prise en charge des patients au-delà de la deuxième ligne doit tenir compte des traitements précédents, des comorbidités et du PS.

Figure 32 SSP et survie globale nivolumab versus docetaxel en 2ème ligne des CBNPC (132)

**A Overall Survival**



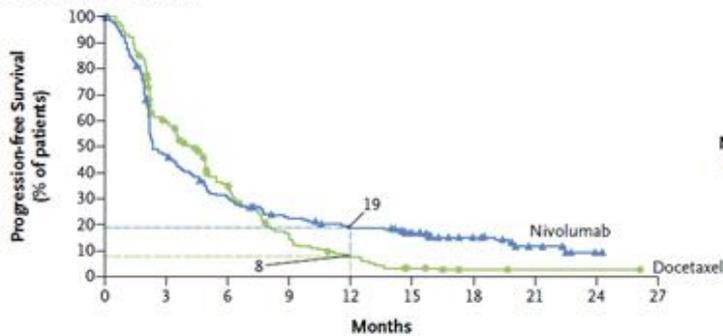
	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) %
<b>Nivolumab</b>	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
<b>Docetaxel</b>	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)  
P=0.002

**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
<b>Nivolumab</b>	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
<b>Docetaxel</b>	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

**C Progression-free Survival**



	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression- free Survival (95% CI) mo	1-Yr Progression- free Survival Rate (95% CI) %
<b>Nivolumab</b>	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
<b>Docetaxel</b>	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death,  
0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
<b>Nivolumab</b>	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
<b>Docetaxel</b>	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

## OBJECTIFS

La meilleure compréhension des altérations génétiques en cancérologie et notamment dans le CB est un enjeu thérapeutique. Le gène *LKB1* fait partie des gènes les plus fréquemment mutés (après *p53* et *KRAS*), mais peu d'études sont disponibles quant à son épidémiologie moléculaire, sa valeur pronostique et sa valeur prédictive. L'hypothèse est que leur présence ait un impact sur la survie globale et la réponse thérapeutique. L'objectif principal de notre travail est de décrire l'épidémiologie des mutations du gène *LKB1* chez les patients atteints d'un CBNPC. Les objectifs secondaires sont d'étudier la valeur pronostique et la valeur prédictive des mutations du gène *LKB1*.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **3.1. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients avec un CBNPC dont les prélèvements tumoraux ont été analysés par la technologie NGS au CHRU de Strasbourg sur la plate-forme d'oncobiologie de décembre 2015 à novembre 2016.

### **3.2. Données collectées**

Pour les patients suivis au CHRU de Strasbourg (service du Pr QUOIX), au CHG de Colmar (service du Dr OSTER) et au CHG de Mulhouse (service du Dr DEBIEUVRE), les données épidémiologiques, cliniques, moléculaires et thérapeutiques ont été collectées. Pour les patients des autres centres (autres CHG de la région Grand Est ou centres Privés) seules les données moléculaires ont pu être analysées.

#### **3.2.1. Données cliniques**

Les données cliniques comprennent l'âge au diagnostic, le sexe, les antécédents personnels ou familiaux de cancer, le type de prélèvement analysé en NGS et le statut tabagique du patient (tabagisme actif, sevré ou non-fumeurs).

Les données cliniques recueillies au moment de la date de l'analyse NGS sont le PS du patient, le stade de la maladie, le type de métastases le cas échéant.

#### **3.2.2. Données de survie**

Les données de survie (SSP et survie globale) sont calculées en fonction du statut des patients à la date de point ou 2 février 2018 (vivants, décédés, perdus de vue).

#### **3.2.3. Données thérapeutiques**

Il s'agit du traitement chirurgical à visée curative, d'un traitement par radiothérapie ou des traitements oncologiques systémiques reçus par le patient (chimiothérapie, immunothérapie ou thérapeutique ciblée par ITK).

Si disponible, la décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire dont la date était la plus proche de celle des résultats de l'analyse NGS était collectée.

### **3.2.4. Données moléculaires**

Nous nous sommes également intéressés au circuit de l'analyse NGS en collectant la date de demande de l'analyse NGS, la date de l'analyse ainsi que la date du résultat.

Les données biologiques comprennent le pourcentage de cellules tumorales par échantillon et les résultats de la recherche de mutations des gènes du panel utilisé (oncogènes drivers validés, oncogènes drivers potentiels et oncogènes non drivers).

Le panel utilisé à Strasbourg dans le CB est celui de l'INCa.

Dans ce travail nous avons séquencé comme oncogènes drivers validés *EGFR*, *HER2*, *BRAF V600E* ainsi que les mutations de l'exon 14 de *MET*. Nous avons séquencé comme oncogènes drivers potentiels *LKB1*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *PIK3CA*, *PI3KR1*, *BRAF non V600E*, *PTEN*, *MEK* (ou *MAPK2K1*), *ERBB4*, *DDR2*, *FGFR2*, *FGFR3*, *MET* hors mutations de l'exon 14, *ALK*, *AKT1*, *ckIT*, *CDKN2A* et *PDFGR1*. Enfin, nous avons séquencé comme oncogènes non drivers *CTNNB1*, *HIST1H3B* et *IDH1*, *IDH2*, *H3F3A*.

Le détail des mutations de *LKB1* par exon a été également étudié en séparant les mutations des exons 1 et 2 et avec celles des mutations des exons 3 à 9.

### **3.3. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été effectuées chez les patients dont l'analyse NGS était réalisée sur le prélèvement permettant le diagnostic. Chez ces patients un traitement systémique n'était débuté qu'après réception des résultats anatomopathologiques et de biologie moléculaire. La survie globale et la SSP ont été calculées entre la date de diagnostic et la date de point (02/02/2018) ou la date de décès ou la date des dernières nouvelles chez les patients perdus de vue. Les courbes de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan Meier. Les comparaisons univariées ont été faites par le test du Log rank et les analyses multivariées de la survie par le modèle de Cox.

## RESULTATS

Ce travail a colligé les résultats de 267 prélèvements tumoraux de CBNPC analysés par la technologie NGS au CHRU de Strasbourg sur la plate-forme d'oncobiologie de décembre 2015 à novembre 2016. Nous avons exclu 2 prélèvements correspondant à des histologies autres qu'un CBNPC et 5 prélèvements correspondant à des doublons (patients testés 2 fois en NGS la même année) (cf figure 33).

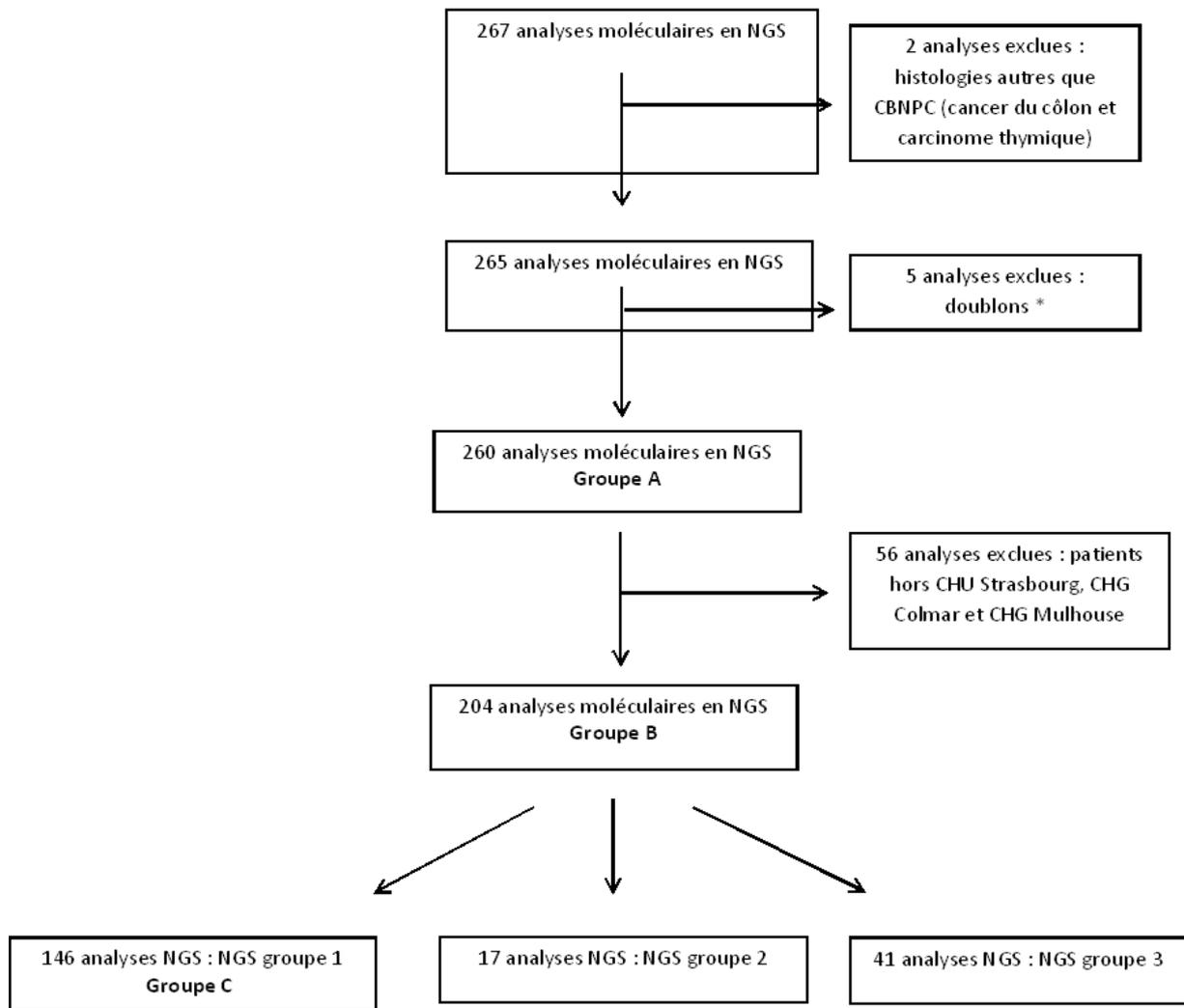
Nous ferons les analyses dans trois groupes de patients.

Le premier groupe de patients (**groupe A**) concerne tous les patients pour lesquels une analyse NGS a été effectuée (n=260). Ce groupe servira de base à l'analyse moléculaire descriptive.

Le deuxième groupe de patients (**groupe B**) correspond aux seuls patients pour lesquels des données cliniques ont pu être colligées (CHU de Strasbourg, CHG de Colmar ou CHG de Mulhouse) (n=204). Ce groupe servira de base à l'analyse des données cliniques.

Le troisième groupe de patients (**groupe C**) correspond aux patients pour lesquels l'analyse NGS a été effectuée sur le prélèvement au moment du diagnostic (n=146). Ce groupe servira de base à l'analyse de survie.

**Figure 33 FlowChart**



*\* Doublons = patients testés 2 fois en NGS la même année (sur le même prélèvement ou sur 2 prélèvements différents) ; seule la première analyse est prise en compte*

NGS Groupe 1 : Date de diagnostic = date du prélèvement NGS ; Résultat NGS avant début 1ère ligne

NGS Groupe 2 : Date de diagnostic = date du prélèvement NGS ; Analyse NGS rétrospective sur 1er prélèvement (prélèvement permettant le diagnostic) ; Résultats NGS quand traitement déjà débuté

NGS Groupe 3 : Analyse NGS sur 2ème prélèvement, quand progression ou sur prélèvement différent de celui permettant le diagnostic

### **3.1. Analyse descriptive des données moléculaires (groupe A)**

#### **3.1.1. Panel de 26 gènes**

##### ***Pourcentage de cellules tumorales par échantillon***

Le pourcentage de cellules tumorales par échantillon est pour plus de la moitié des prélèvements supérieur à 50% et pour 84,6% supérieur à 20% (cf tableau 7).

Ces résultats nous permettent de considérer les résultats de l'analyse NGS comme fiables.

Dans les échantillons avec un pourcentage de cellules tumorales inférieur ou égal à 20%, la moitié ont un pourcentage de cellules tumorales inférieur ou égal à 10% et l'autre moitié supérieur à 10%.

**Tableau 7 Pourcentage de cellules tumorales par échantillon**

<b>Pourcentage de cellules tumorales</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>≤20%</b>	40	15,4
<b>&gt;20-≤50%</b>	81	31,2
<b>&gt;50%</b>	139	53,4
<b>TOTAL</b>	<b>260</b>	<b>100</b>

##### ***Répartition des mutations***

Si on étudie le nombre de mutations par échantillon, 196/260 patients (soit 75,4%) présentent au moins une mutation et 64/260 patients (soit 24,6%) ne sont pas mutés pour les oncogènes étudiés dans le panel NGS (cf tableau 8).

Les anomalies moléculaires sont donc fréquentes dans le CB.

**Tableau 8 Nombre total de mutations par échantillon**

<b>Nombre de mutations</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	64	24,6
<b>1</b>	105	40,4
<b>2</b>	69	26,4
<b>3</b>	17	6,6
<b>4</b>	4	1,6
<b>5</b>	1	0,4
<b>TOTAL</b>	<b>260</b>	<b>100</b>

Parmi les patients mutés, on distingue les patients ne présentant qu'un gène muté dans leur tumeur (105/196, 53,5%), des patients présentant des mutations de plusieurs gènes dans leur tumeur (91/196, 46,5%).

Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont celles de *KRAS*, *LKB1* et *EGFR* avec respectivement 76/260 (29,2%), 60/260 (23,1%) et 33/260 (12,7%) patients mutés parmi l'ensemble des patients analysés (cf figure 34 et tableau 9). La mutation de *LKB1* apparaît donc comme la deuxième mutation la plus fréquemment identifiée. Les mutations des gènes *NRAS*, *HRAS*, *FGFR3* et *AKT1* sont les mutations les plus rares et retrouvées pour chacune d'entre elles chez un seul patient. Les mutations des gènes *H3F3A*, *IDH2* et *PDGFRA* ne sont jamais retrouvées.

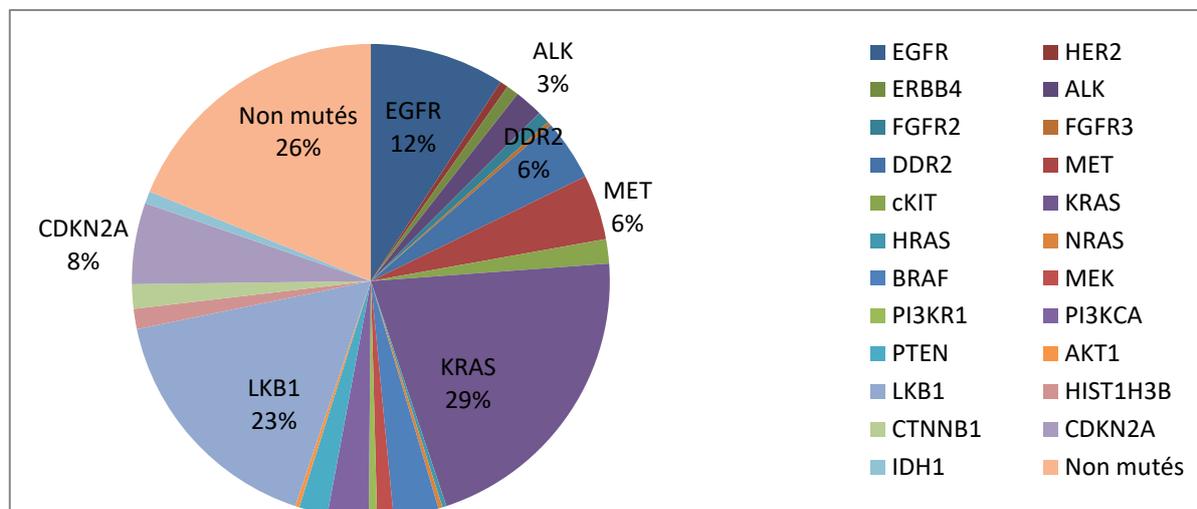
Sur les 26 gènes du panel « INCa » cancers solides, 23 gènes sont donc mutés dans notre cohorte de patient. Pour le gène *BRAF*, les mutations V600E et non V600E ont été séparées. Pour le gène *MET*, les mutations de l'exon 14 et les autres mutations ont été séparées.

Sur les 26 gènes recherchés dans le panel « INCa » cancers solides, il y a une grande hétérogénéité dans la fréquence des mutations dans le CB (cf tableau 9).

Dans les 260 patients, on retrouve 45 mutations dans des oncogènes drivers validés, 234 dans des oncogènes drivers potentiels et 14 dans des oncogènes non drivers.

Les anomalies moléculaires sont nombreuses dans le CB mais une minorité d'entre-elles ont actuellement des applications thérapeutiques.

**Figure 34 Répartition des mutations identifiées en NGS pour l'ensemble de la population étudiée (groupe A)**



**Tableau 9 Nombre et fréquence des mutations somatiques (groupe A)**

Gènes	n	%
<b><i>Oncogènes drivers validés</i></b>		
EGFR	33	12,7
HER2	2	0,8
BRAF V600E	5	1,9
MET exon 14	5	1,9
<b><i>Oncogènes drivers potentiels</i></b>		
<b>LKB1</b>	60	23,1
KRAS	76	29,2
NRAS	1	0,4
HRAS	1	0,4
PIK3CA	10	3,8
PIK3R1	2	0,8
BRAF non V600E	6	2,3
PTEN	7	2,7
MEK	4	1,5
ERBB4	3	1,2
DDR2	15	5,8
FGFR2	3	1,3
FGFR3	1	0,4
MET hors exon 14	11	4,2
ALK	7	2,7
cKIT	6	2,3
CDKN2A	20	7,7
AKT1	1	0,4
<b><i>Oncogènes non drivers</i></b>		
CTNNB1	6	2,3
HIST1H3B	5	1,9
IDH1	3	1,3

Chez les patients dont la tumeur est caractérisée avec un seul gène muté en comparaison avec ceux dont la tumeur est mutée dans 2 gènes ou plus, on note des disparités dans la répartition des mutations (cf tableau 10).

Dans le groupe « 1 seul gène muté », la mutation la plus fréquente des celle de *KRAS* (17,9%). Dans le groupe « 2 gènes mutés ou plus » la mutation la plus fréquente est celle de *LKB1* (22,4%).

Dans le groupe « 2 gènes mutés ou plus » en comparaison avec le groupe « 1 seul gène muté », les mutations de *LKB1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *DDR2* et *CDKN2A* sont plus fréquentes.

**Tableau 10 Nombre et fréquence des mutations somatiques chez les 196 patients mutés en fonction du nombre de mutations (groupe A)**

Gènes	Tumeurs avec 1 seul gène muté n (%)	Tumeurs avec 2 gènes mutés ou plus n (%)
<b>Oncogènes drivers validés</b>		
<i>EGFR</i>	17 (8,7)	16 (8,2)
<i>HER2</i>	2 (1)	0 (0)
<i>BRAF V600E</i>	3 (1,5)	2 (1)
<i>MET exon 14</i>	4 (2)	1 (0,5)
<b>Oncogènes drivers potentiels</b>		
<i>LKB1</i>	16 (8,2)	44 (22,4)
<i>KRAS</i>	35 (17,9)	41 (20,9)
<i>NRAS</i>	0 (0)	1 (0,5)
<i>HRAS</i>	0 (0)	1 (0,5)
<i>PIK3CA</i>	1 (0,5)	9 (4,6)
<i>PIK3R1</i>	1 (0,5)	1 (0,5)
<i>BRAF non V600E</i>	2 (1)	4 (2)
<i>PTEN</i>	1 (0,5)	6 (3,1)
<i>MEK</i>	1 (0,5)	3 (1,5)
<i>ERBB4</i>	2 (1)	1 (0,5)
<i>DDR2</i>	2 (1)	13 (6,6)
<i>FGFR2</i>	1 (0,5)	2 (1)
<i>FGFR3</i>	0 (0)	1 (0,5)
<i>MET hors exon 14</i>	4 (2)	7 (3,6)
<i>ALK</i>	3 (1,5)	4 (2)
<i>cKIT</i>	2 (1)	4 (2)
<i>CDKN2A</i>	5 (2,6)	15 (7,7)
<i>AKT1</i>	1 (0,5)	0 (0)
<b>Oncogènes non drivers</b>		
<i>CTNNB1</i>	2 (1)	4 (2)
<i>HIST1H3B</i>	1 (0,5)	4 (2)
<i>IDH1</i>	1 (0,5)	2 (1)

### **« Overlap » des mutations**

Pour rappel, sur les 260 patients, 196 présentent une mutation ou plus alors que 64 ne présentent aucune mutation.

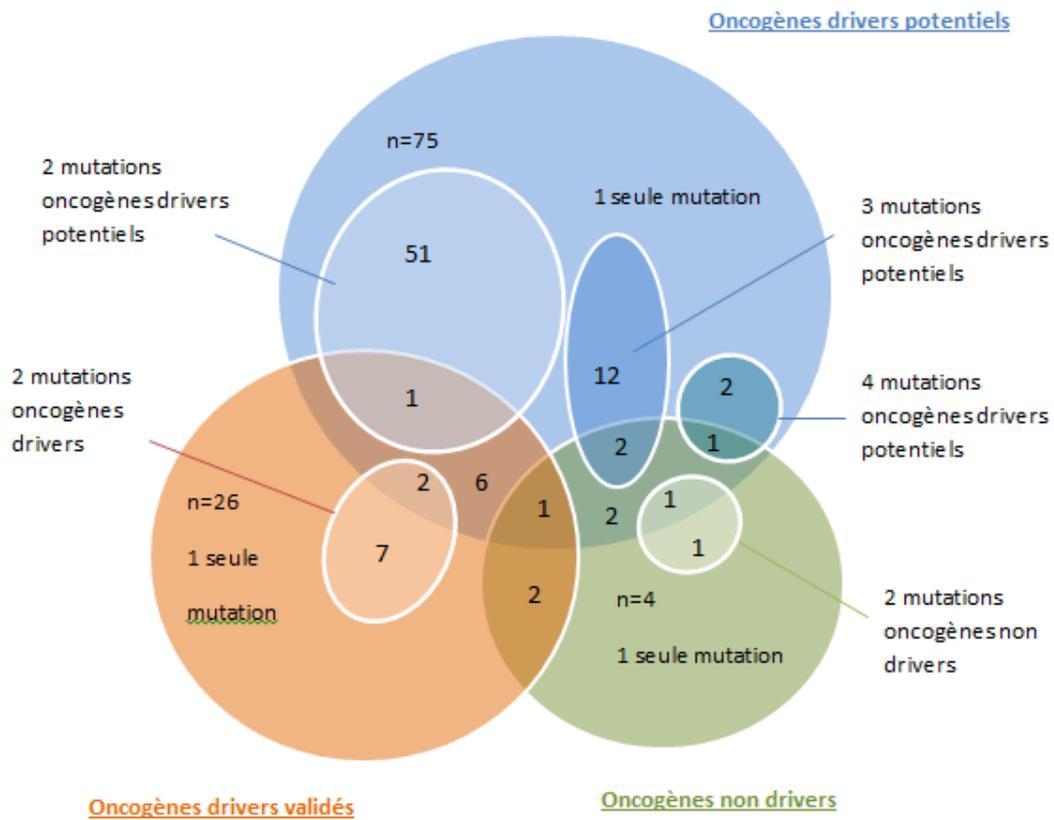
Si on s'intéresse à la répartition des mutations entre oncogènes drivers / oncogènes drivers potentiels / oncogènes non drivers on constate que leurs associations sont rares et concernent seulement 18 patients (cf figures 35 et 36).

Dans les 45 patients présentant des mutations dans des oncogènes drivers validés, 26 ne présentent qu'une mutation pour un seul gène dans leur tumeur. Dans les 19 autres, 12 présentent au moins une autre mutation pour un oncogène driver potentiel ou un oncogène non driver. Seulement 7 ont 2 mutations pour des oncogènes drivers validés ce qui confirme la rareté de leur association.

Dans les 14 patients présentant des mutations dans les oncogènes non drivers, 4 ne présentent qu'une mutation pour un seul gène dans leur tumeur. Dans les 10 autres, 9 présentent au moins une autre mutation pour un oncogène driver potentiel ou un oncogène non driver. Seulement un patient a deux mutations pour des oncogènes non drivers.

Dans les 156 patients présentant des mutations dans les oncogènes drivers potentiels, 75 ne présentent qu'une mutation pour un seul gène dans leur tumeur. Dans les 81 autres, 16 présentent au moins une autre mutation pour un oncogène driver potentiel ou un oncogène non driver. Cependant, 51 ont 2 mutations pour des oncogènes non drivers, 12 ont 3 mutations pour des oncogènes non drivers et 2 ont même 4 mutations pour des oncogènes drivers potentiels.

**Figure 35 Recouvrement des mutations dans les oncogènes drivers / drivers potentiels / non drivers (groupe A)**



**Figure 36 Statut mutationnel par patient après analyse en NGS (groupe A)**



### **Répartition des mutations par voies de signalisation**

Il existe de nombreuses voies de signalisation activées en oncologie mais dans le CB les 2 principalement dérégulées sont celles impliquées dans la survie (*Pi3K / AKT / mTOR / LKB1*) et la prolifération cellulaire (*RAS / RAF / MEK*).

Quand on s'intéresse à la répartition des mutations par voies de signalisation, si la voie *RAS / RAF / MEK* est celle comptant le plus de mutations (93/260) soit 35,8%, la voie *Pi3K / AKT / mTOR / LKB1* est aussi fréquemment mutée (80/260) soit 30,8% (cf figure 37 et tableau 11).

Dans notre cohorte, 33,2% des mutations concernent des gènes codant pour des récepteurs de type tyrosine kinase.

Le gène *CTNNB1*, code pour la beta-caténine qui a un rôle dans la signalisation et l'adhésion cellulaire et est muté dans 2,3% des cas.

Le gène *IDH1*, code pour une protéine qui appartient à la famille des isocitrates déshydrogénases, et est lui même muté dans 1,2% des cas. Il participe au cycle de Krebs. Quand il est muté *IDH1* entraîne la production du 2-hydroxy-glutamate qui est considéré comme un oncométabolite qui inhibe la déméthylation de l'ADN et bloque la maturation des cellules myéloïdes.

*HIST1H3B* qui est un gène codant pour les histones de la famille H3 est muté dans 1,9% des cas.

Enfin, *CDKN2A* code pour p16, protéine régulatrice du cycle cellulaire, et est retrouvé muté chez 7,7% des patients.

Figure 37 Schéma des mutations identifiées en NGS par voies de signalisation (groupe A)

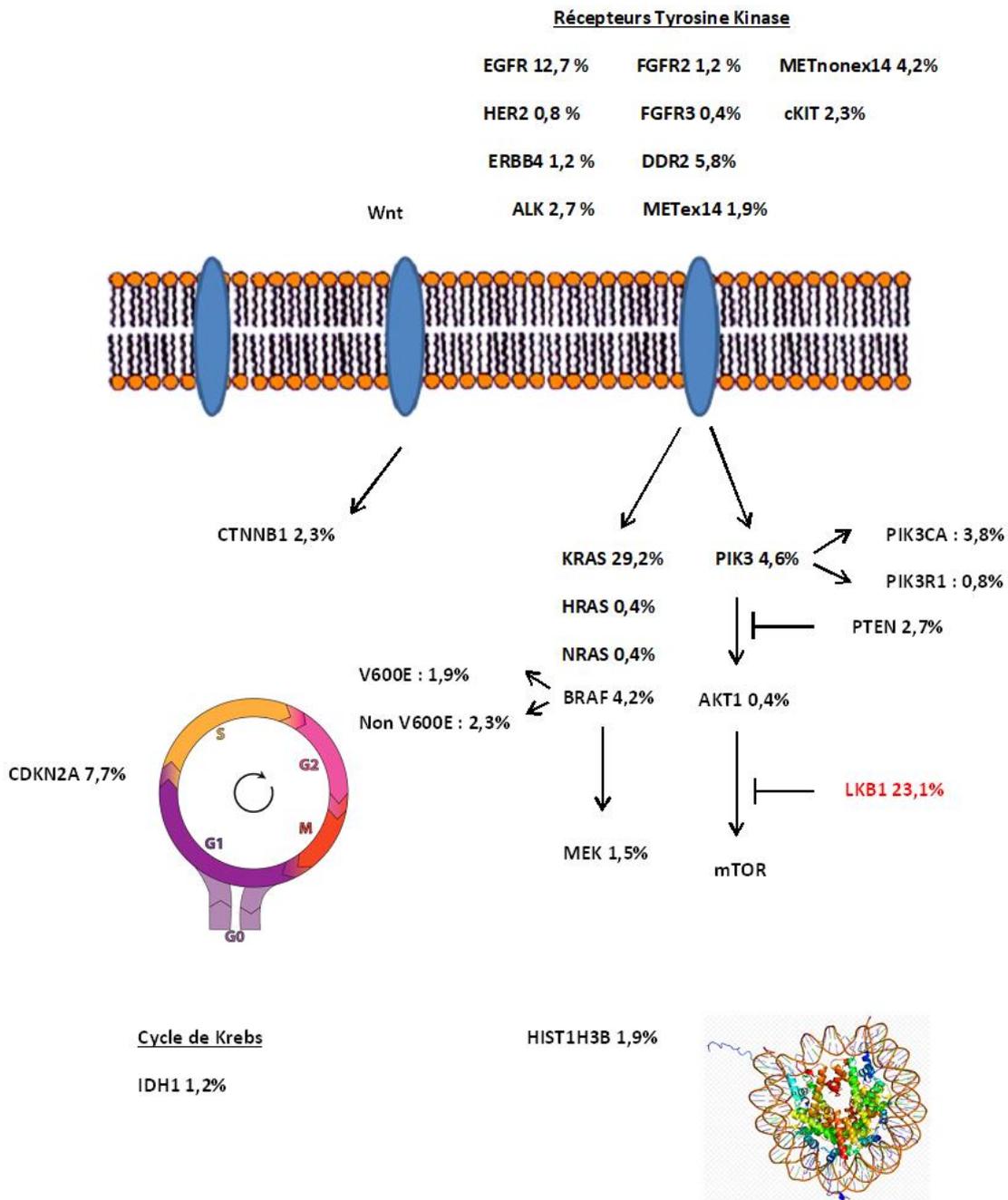


Tableau 11 Répartition des mutations identifiées en NGS par voies de signalisation (groupe A)

Mutations par voies de signalisation	n	%
RAS / RAF / MEK	93	35,8
PIK3 / PTEN / AKT1 / <b>LKB1</b> / mTOR	80	30,8

### **Association des mutations entre-elles ou co-mutations**

Nous nous sommes ensuite intéressés aux associations des mutations entre-elles, ou co-mutations, pour ce qui est des gènes les plus fréquemment mutés.

Quand *KRAS* est muté, 11 gènes du panel NGS sont retrouvés co-mutés (cf tableau 12). Cela concerne 55/260 patients (21,2%).

Quand *EGFR* est muté, 6 gènes du panel NGS sont retrouvés co-mutés (cf tableau 13). Cela concerne 10/260 patients (3,8%). Les mutations de l'EGFR restent cependant exclusives des mutations de *KRAS*.

**Tableau 12 Répartition des mutations associées aux mutations de KRAS (groupe A)**

Mutations associées	Mutation de <i>KRAS</i>	
	Oui n (%)	Non n (%)
<i>EGFR</i>	0 (0)	33 (12,7)
<i>HER2</i>	0 (0)	2 (0,8)
<i>BRAF</i>	0 (0)	11 (4,2)
<i>MET</i>	3 (1,2)	13 (5)
<i>LKB1</i>	31(11,9)	29 (11,2)
<i>NRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>HRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>PIK3CA</i>	2 (0,8)	8 (3,1)
<i>PIK3R1</i>	0 (0)	2 (0,8)
<i>PTEN</i>	0 (0)	7 (2,7)
<i>MEK</i>	0 (0)	4 (1,5)
<i>ERBB4</i>	1 (0,4)	3 (1,2)
<i>DDR2</i>	4 (1,5)	11 (4,2)
<i>FGFR2</i>	0 (0)	3 (1,2)
<i>FGFR3</i>	1 (0,4)	0 (0)
<i>ALK</i>	3 (1,2)	5 (1,9)
<i>cKIT</i>	1 (0,4)	5 (1,9)
<i>CDKN2A</i>	7 (2,7)	13 (5)
<i>AKT1</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>CTNNB1</i>	0 (0)	6 (2,3)
<i>HIST1H3B</i>	1 (0,4)	4 (1,5)
<i>IDH1</i>	1 (0,4)	2 (0,8)

**Tableau 13 Répartition des mutations associées aux mutations de l'EGFR (groupe A)**

Mutations associées	Mutation de l'EGFR	
	Oui n (%)	Non n (%)
<i>HER2</i>	0 (0)	2 (0,8)
<i>BRAF</i>	1 (0,4)	10 (3,8)
<i>MET</i>	1 (0,4)	15 (5,7)
<i>LKB1</i>	0 (0)	60 (23,1)
<i>KRAS</i>	0 (0)	79 (30,4)
<i>NRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>HRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>PIK3CA</i>	4 (1,5)	6 (2,3)
<i>PIK3R1</i>	0 (0)	2 (0,8)
<i>PTEN</i>	1 (0,4)	6 (2,3)
<i>MEK</i>	0 (0)	4 (1,5)
<i>ERBB4</i>	0 (0)	3 (1,2)
<i>DDR2</i>	0 (0)	15 (5,8)
<i>FGFR2</i>	0 (0)	3 (1,2)
<i>FGFR3</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>ALK</i>	0 (0)	8 (3,1)
<i>cKIT</i>	0 (0)	6 (2,3)
<i>CDKN2A</i>	0 (0)	20 (7,7)
<i>AKT1</i>	0 (0)	1 (0,4)
<i>CTNNB1</i>	2 (0,8)	4 (1,5)
<i>HIST1H3B</i>	1 (0,4)	4 (1,5)
<i>IDH1</i>	0 (0)	3 (1,2)

Nous allons maintenant centrer notre travail sur les mutations du 3<sup>ème</sup> gène le plus fréquemment muté de notre cohorte, à savoir le gène *STK11 / LKB1*.

### 3.1.2. Focus sur les mutations du gène *LKB1* / *STK11* (groupes A, B, C)

Comme nous détaillerons les données cliniques et de survie pour les patients mutés *LKB1*, nous décrirons les mutations dans chacun des groupes A, B et C.

#### **Prévalence des mutations de *LKB1* (cf tableau 14)**

Dans le groupe A, 60 patients présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur soit 23%. Parmi ces patients mutés, ces mutations étaient localisées dans les exons 1 à 2 chez 28% (17/60) et dans les exons 3 à 9 chez 72% (43/60) des patients.

Dans le groupe B, 45 patients présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur soit 22%. Parmi ces patients mutés, ces mutations étaient localisées dans les exons 1 à 2 chez 31% (14/45) et dans les exons 3 à 9 chez 69% (31/45) des patients.

Dans le groupe C, 37 patients présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur soit 25%. Ces mutations étaient localisées dans les exons 1 à 2 chez 32% (12/37) et dans les exons 3 à 9 chez 68% (25/37) des patients.

Au total, les mutations de *LKB1* sont retrouvées avec une fréquence de 22 à 25%, selon les groupes. Elles sont également plus fréquemment identifiées dans les exons 3 à 9, quelque soit le groupe de patients.

**Tableau 14 Prévalence des mutations du gène *LKB1* / *STK11* (groupes A, B et C)**

	Mutations de <i>LKB1</i>	Exons 1 et 2	Exons 3 à 9
<b>Groupe A (n=260)</b>	23% (60/260)	28% (17/60)	72% (43/60)
<b>Groupe B (n=204)</b>	22% (45/204)	31% (14/45)	69% (31/45)
<b>Groupe C (n=146)</b>	25% (37/146)	32% (12/37)	68% (25/37)

### **Présence de co-mutations avec la mutation *LKB1***

Dans le groupe A, si on s'intéresse aux corrélations entre les différentes mutations, sur les 60 patients avec une mutation de *LKB1*, 31 (51,6%) ont une mutation de *KRAS* associée ( $p < 0,001$ ). Une tendance à une association entre les mutations *LKB1* et *BRAF* ( $p = 0,063$ ) et *LKB1* et *PiK3CA* ( $p = 0,077$ ) est aussi retrouvée. Les autres gènes co-mutés sont par ordre de fréquence décroissante *CDKN2A*, *DDR2*, *MET*, *ALK*, *PTEN*, *ckIT* et *MEK* (cf tableau 15). *LKB1* est donc au total co-muté avec 8 gènes de notre panel NGS ce qui concerne 54/260 patients (20,8%). La présence d'une mutation de *LKB1* n'est donc pas toujours exclusive des autres mutations. Inversement, les mutations de l'*EGFR* sont cependant exclusives des mutations de *LKB1* dans notre étude ( $p = 0,001$ ) (cf tableau 15).

Dans le groupe B, sur les 45 patients avec une mutation de *LKB1*, 24 (53%) ont une mutation de *KRAS* associée. Les mutations de l'*EGFR* sont aussi exclusives des mutations de *LKB1*.

Dans le groupe C, sur les 37 patients avec une mutation de *LKB1*, 20 (54%) ont une mutation de *KRAS* associée ( $p = 0,001$ ). Les mutations de *LKB1* sont également associées aux mutations de *DDR2* ( $p = 0,046$ ) et on retrouve une tendance avec les mutations de *PiK3CA* ( $p = 0,071$ ). Les mutations de l'*EGFR* sont aussi exclusives des mutations de *LKB1* ( $p = 0,012$ ).

**Tableau 15 Répartition des mutations associées aux mutations de LKB1 (groupe A)**

Mutations Associées	Mutation de <i>LKB1</i>		p
	Oui n (%)	Non n (%)	
<i>EGFR</i>	0 (0)	33 (12,7)	<b>0,001</b>
<i>HER2</i>	0 (0)	2 (0,8)	0,430
<i>BRAF</i>	0 (0)	11 (4,2)	0,063
<i>MET</i>	4 (1,5)	12 (5,6)	0,851
<i>KRAS</i>	31 (11,9)	48 (18,5)	<b>0,000</b>
<i>NRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)	0,583
<i>HRAS</i>	0 (0)	1 (0,4)	0,583
<i>PIK3CA</i>	0 (0)	10 (3,8)	0,077
<i>PIK3R1</i>	0 (0)	2 (0,8)	0,437
<i>PTEN</i>	2 (0,8)	5 (1,9)	0,727
<i>MEK</i>	1 (0,4)	3 (1,2)	0,927
<i>ERBB4</i>	0 (0)	3 (1,2)	0,340
<i>DDR2</i>	5 (1,9)	10 (3,8)	0,331
<i>FGFR2</i>	0 (0)	3 (1,2)	0,340
<i>FGFR3</i>	0 (0)	1 (0,4)	0,583
<i>ALK</i>	3 (1,2)	5 (1,9)	0,325
<i>cKIT</i>	2 (0,8)	4 (1,5)	0,546
<i>CDKN2A</i>	6 (2,3)	14 (5,4)	0,444
<i>AKT1</i>	0 (0)	1 (0,4)	0,583
<i>CTNNB1</i>	0 (0)	6 (2,3)	0,175
<i>HIST1H3B</i>	0 (0)	5 (1,9)	0,216
<i>IDH1</i>	0 (0)	3 (1,2)	0,340

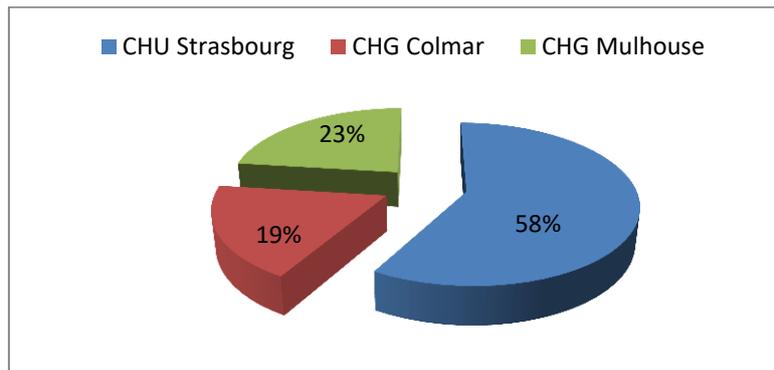
### **3.2. Analyse descriptive des caractéristiques cliniques des patients (groupe B)**

La fréquence des mutations de *LKB1* est comparable entre le groupe A et le groupe B. Nous allons nous intéresser aux données cliniques associées aux mutations de *LKB1* dans le groupe B.

### 3.2.1. Caractéristiques cliniques des patients

Les patients sont originaires pour 58% du CHRU de Strasbourg, 23% du CHG de Mulhouse et 19% du CHG de Colmar (cf figure 38).

**Figure 38 Centre d'origine (groupe B)**



Les patients sont pour 58% des hommes et 42% des femmes. L'âge moyen est de 63,3 ans pour les hommes et 65,7 ans pour les femmes (cf tableau 16, figures 39 et 40).

**Tableau 16 Caractéristiques cliniques des patients (groupe B)**

<b>Variab</b> les	<b>Patients n (%)</b>
<b>Sexe</b>	
Femme	86 (42)
Homme	118 (58)
<b>Age au diagnostic</b>	
< 60 ans	68 (34)
≥60 et <70 ans	70 (34)
≥70 ans	66 (32)
<b>Tabagisme</b>	
Actif	79 (39)
Sevré	74 (36)
Jamais fumé	44 (22)
<b>PS</b>	
0-1	127 (62)
2	41 (20)
3-4	21 (10)
<b>Stade TNM</b>	
I-IIIa	46 (23)
IIIb-IV	144 (71)
<b>Chirurgie</b>	
Oui	56 (27)
Non	144 (71)
<b>Radiothérapie pulmonaire ou médiastinale</b>	
Oui	22 (11)
Non	178 (87)
<b>Statut ganglionnaire lymphatique</b>	
N0	51 (25)
N1	21 (10)
N2	65 (32)
N3	46 (23)
<b>Métastases cérébrales</b>	
Absentes	169 (83)
Présentes	26 (13)
<b>Total</b>	<b>204 (100)</b>

Figure 39 Répartition des âges en fonction du sexe (groupe B)

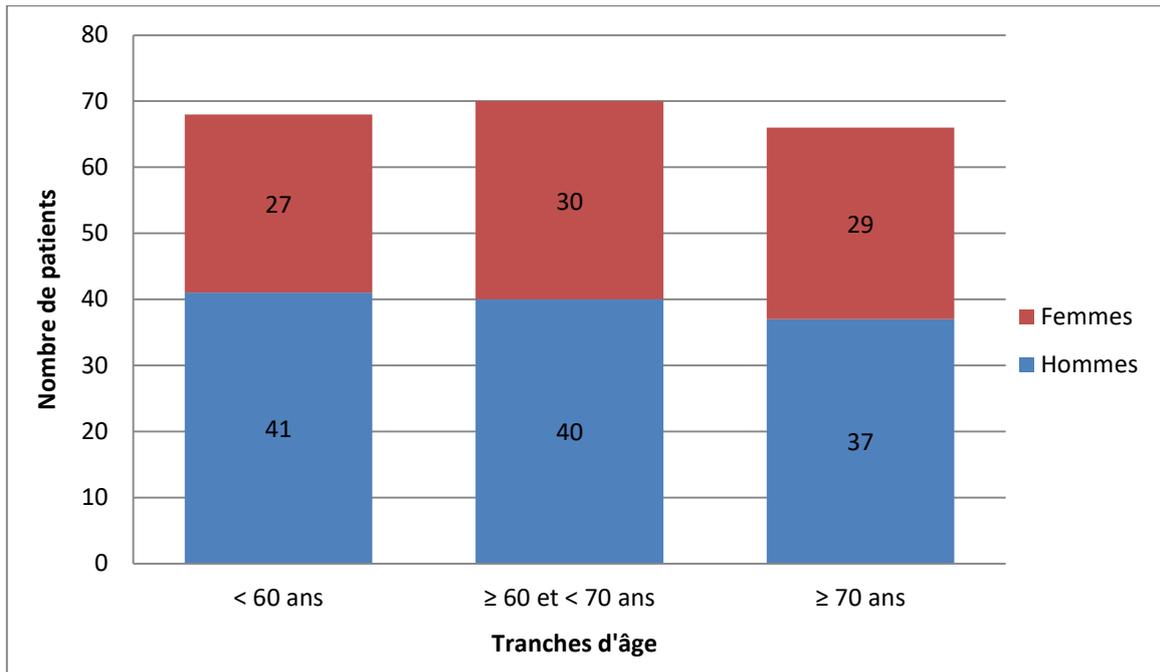
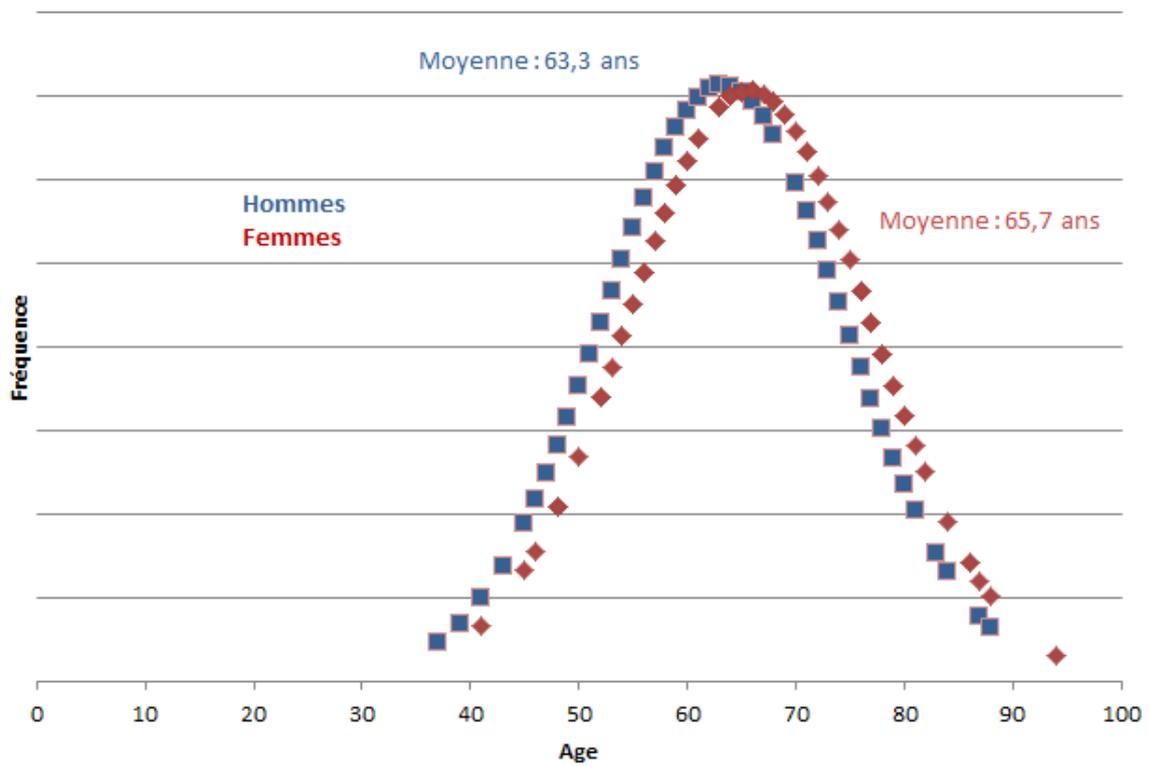
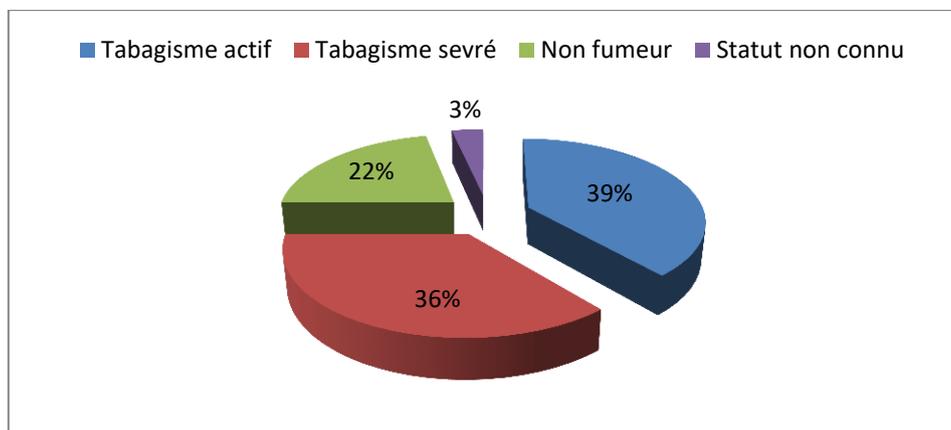


Figure 40 Courbe de répartition des âges (groupe B)



Les patients sont pour 75% fumeurs actifs ou anciens fumeurs et 22% sont non-fumeurs (figure 41). Chez 3% des patients, le statut tabagique n'est pas connu.

**Figure 41 Statut tabagique (groupe B)**



Les patients sont pour 71% diagnostiqués à un stade avancé (IIIB-IV) et pour 62% diagnostiqués à un stade métastatique avec principalement des atteintes hépatiques, pulmonaires et osseuses (respectivement 20%, 17% et 16%) (cf tableaux 17 et 18).

Les patients sont pour 23% diagnostiqués à un stade localisé (IA-III A). Chez 6% des patients, le stade était inconnu.

**Tableau 17 Statut métastatique au diagnostic (groupe B)**

Métastases au diagnostic	n	%
M0	64	31
M1a	28	14
M1b	97	48
Mx	15	7

**Tableau 18 Localisation des sites métastatiques au diagnostic (groupe B)**

Localisations des sites métastatiques	n	%
Surrénale	24	11
Système nerveux central	26	12
Os	35	16
Poumon	36	17
Foie	41	20
Autres	49	24

Les prélèvements permettant le diagnostic anatomopathologique et l'analyse moléculaire sont principalement les biopsies bronchiques (23%), les biopsies pulmonaires (17%) et les biopsies ganglionnaires (14%) (cf tableau 19). A noter que dans notre cohorte, dans 13% des cas le diagnostic moléculaire a été effectué sur analyse de la pièce chirurgicale (lobectomie ou pneumonectomie).

**Tableau 19 Type de prélèvement permettant le diagnostic et l'analyse moléculaire (groupe B)**

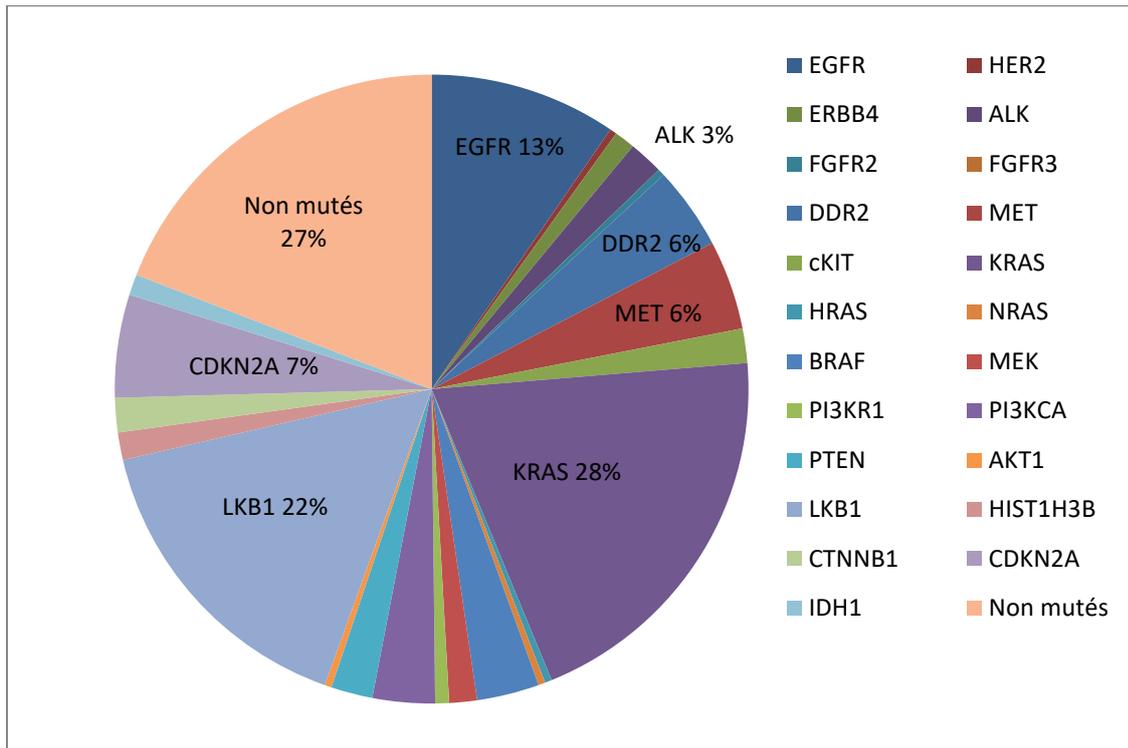
Type de prélèvement	n	%
Biopsie bronchique	47	23
Biopsie pulmonaire	35	17
Biopsie ganglionnaire	29	14
Chirurgie pulmonaire	25	13
Séreuses	14	7
Biopsie plèvre	13	7
Autres	13	6
Biopsies cérébrales	10	5
Biopsie osseuse	9	4
Biopsie hépatique	9	4
<b>TOTAL</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

Dans notre cohorte le diagnostic et l'analyse moléculaire ont donc été possible sur des prélèvements d'origines très différentes.

### 3.2.2. Corrélations entre les données cliniques et les données moléculaires

Les mutations les plus fréquemment identifiées sont celles de *KRAS*, *LKB1* et *EGFR* avec respectivement 28%, 22% et 13% des mutations totales (cf figure 42). Ces résultats sont comparables à ceux du groupe A.

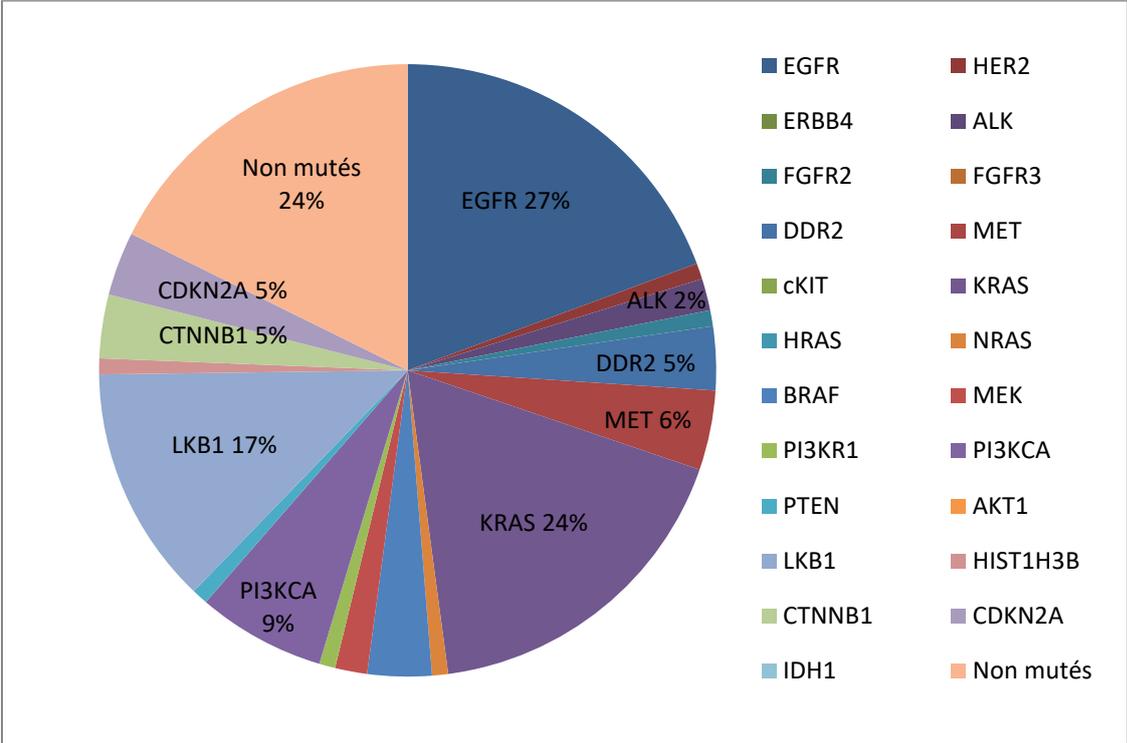
**Figure 42 Répartition des mutations identifiées en NGS (groupe B)**



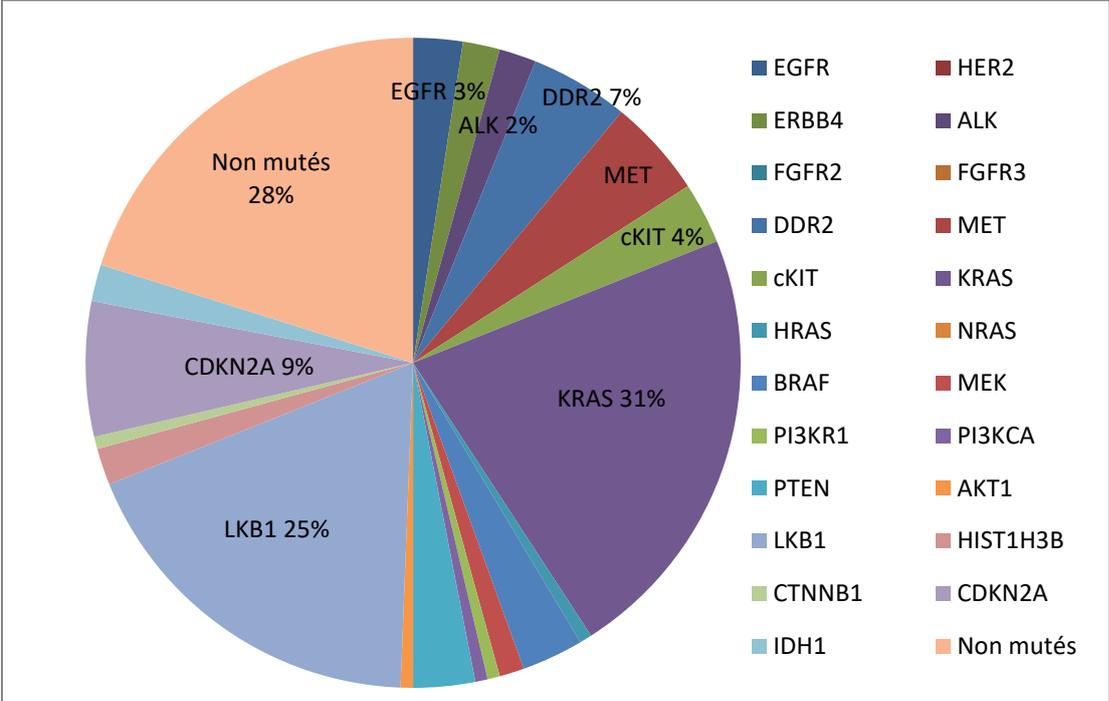
Les mutations de l'*EGFR* sont plus fréquentes chez les femmes et chez les non-fumeurs et retrouvées dans respectivement 27% et 46% des cas (cf figures 43 et 46). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature.

Les mutations de *KRAS* et de *LKB1* sont au contraire plus fréquentes chez les hommes et les fumeurs actifs ou anciens fumeurs (cf figures 44 et 45). Les mutations de *LKB1* sont donc présentes chez des patients de profils comparables à ceux mutés *KRAS*.

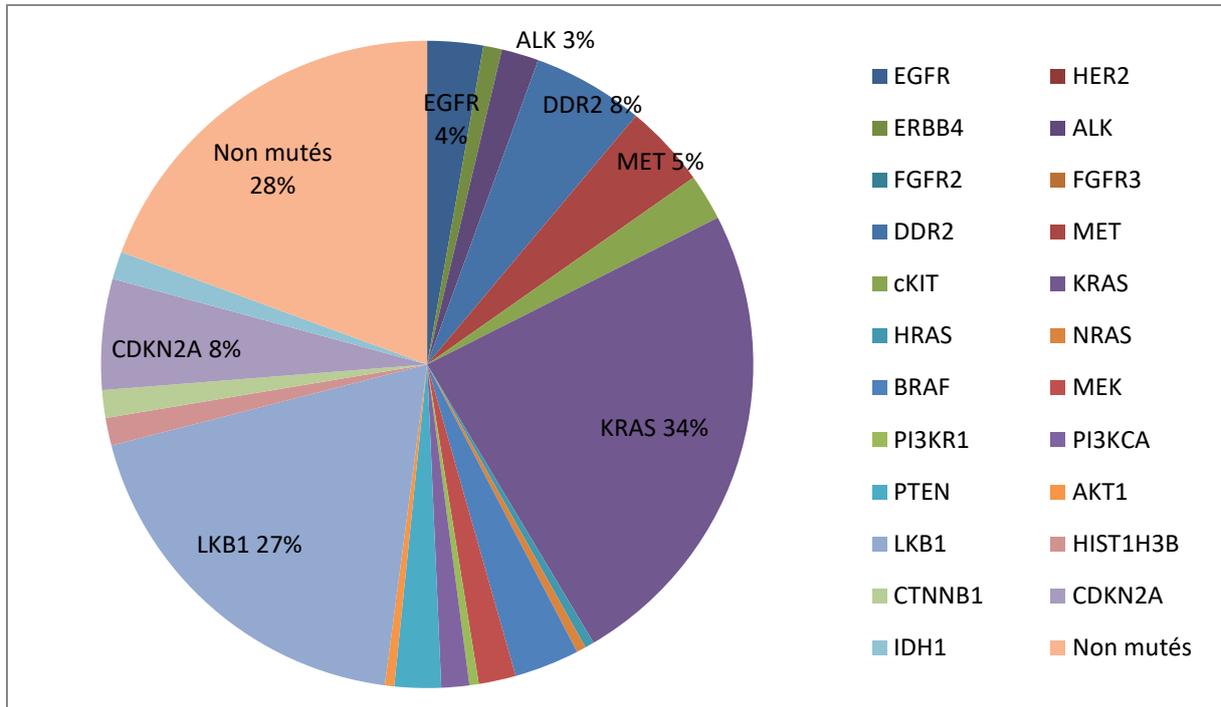
**Figure 43 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les femmes (groupe B, n=86)**



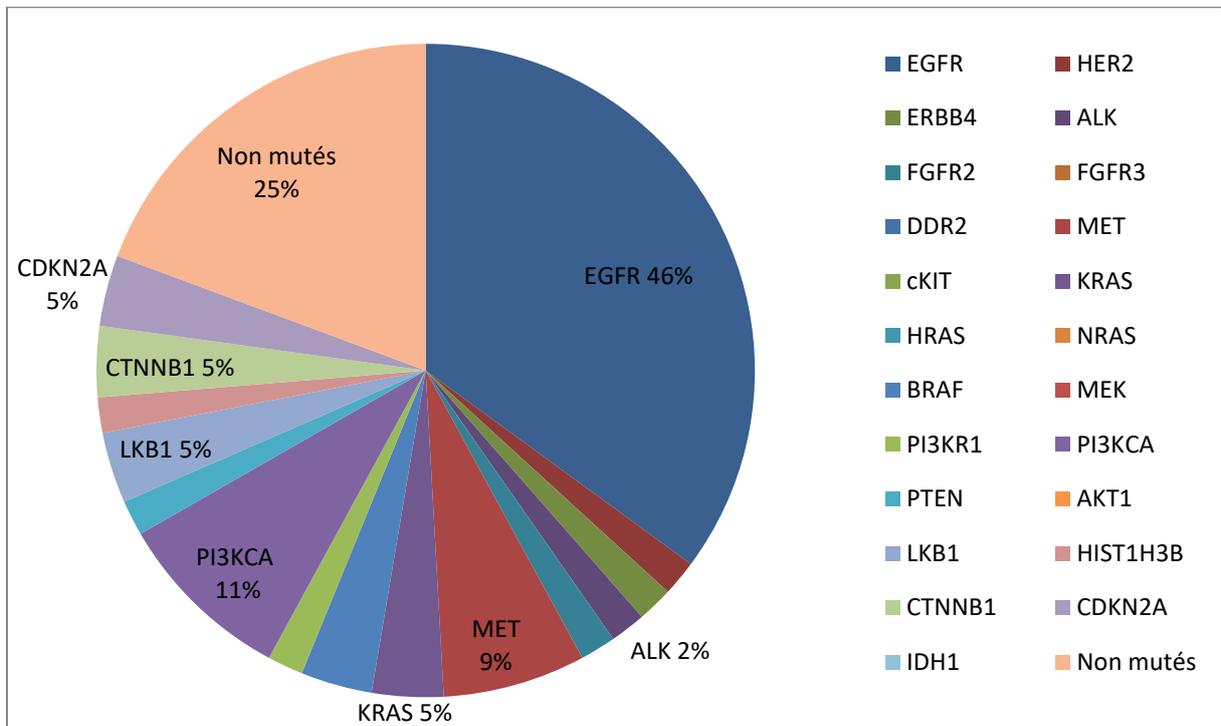
**Figure 44 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les hommes (groupe B, n=118)**



**Figure 45 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les fumeurs actifs ou anciens fumeurs (groupe B, n=153)**



**Figure 46 Répartition des mutations identifiées en NGS chez les non-fumeurs (groupe B, n=44)**



### 3.2.3. Focus sur les patients mutés *LKB1* / *STK11*

#### ***Données cliniques***

Dans le groupe A, 60 patients sont mutés *LKB1*. Parmi ces 60 patients (23%), 42 (70%) sont des hommes et 18 (30%) sont des femmes ( $p=0,045$ ).

Dans le groupe B, 45 patients (22%) sont mutés *LKB1*. Parmi ces 45 patients, 30 (66,7%) sont des hommes et 15 (33,3%) sont des femmes ( $p=0,34$ ). En analyse univariée, les mutations de *LKB1* sont plus fréquentes chez les patients fumeurs ( $p=0,006$ ) et chez les patients plus jeunes (<70 ans) ( $p=0,015$ ).

Nous allons maintenant nous intéresser aux mutations de *LKB1* en séparant les stades localisés des stades avancés.

Sur les 46 patients du groupe B diagnostiqués à un stade localisé, 9 (20%) sont mutés *LKB1* (cf figure 47). En analyse univariée les mutations de *LKB1* sont plus fréquentes chez les hommes ( $p=0,033$ ) et chez les patients fumeurs ( $p=0,017$ ).

Sur les 144 patients du groupe B diagnostiqués à un stade avancé, 32 (22%) sont mutés *LKB1* (cf figure 48). En analyse univariée les mutations de *LKB1* sont plus fréquentes chez les patients plus jeunes ( $p=0,022$ ). Les mutations de *LKB1* sont plus rares chez les patients avec un antécédent personnel de cancer ( $p=0,031$ ).

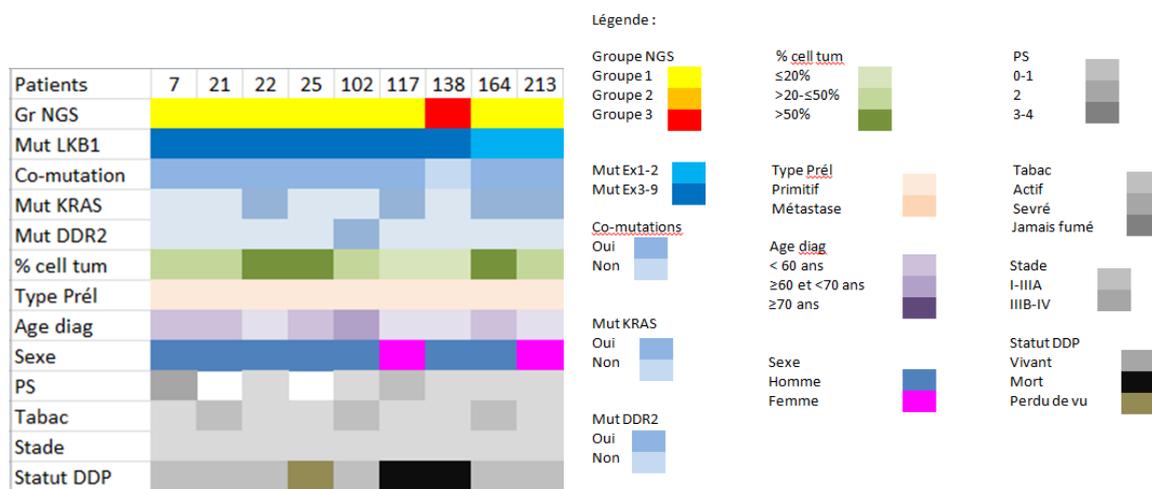
Chez les 32 patients du groupe B diagnostiqués à un stade avancé et dont la tumeur était muté *LKB1*, 5 étaient de stade IIIB et 27 de stade IV. Chez les patients de stade IV, 13/27 (soit 48%) étaient métastatiques sur 1 seul site. Les patients étaient principalement métastatiques au niveau osseux (12/27 soit 44%), pulmonaire (9/27 soit 33%), et hépatique et surrénalien (7/27 soit 15% pour les 2 sites).

Pour 14 patients le stade était inconnu.

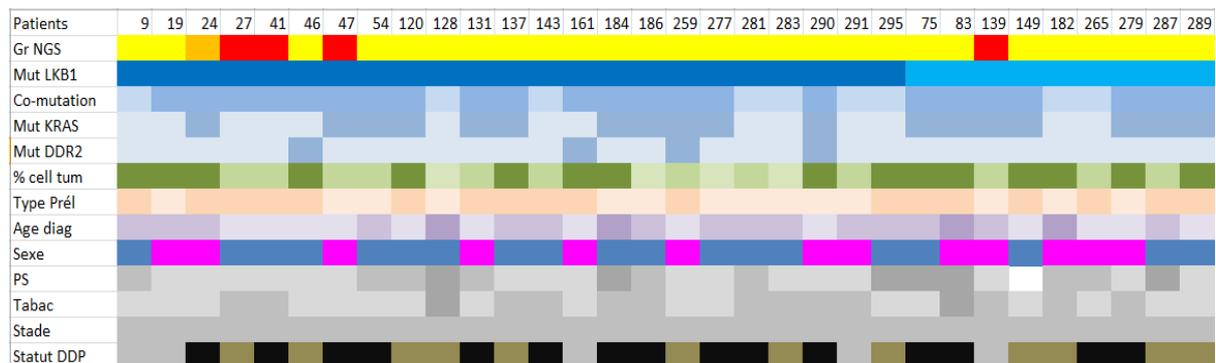
Chez les patients de stade localisé dont la tumeur était muté *LKB1*, 8/9 (88%) avaient une autre mutation associée dans leur tumeur dont 4/8 (50%) une mutation de *KRAS* ( $p=0,43$ ). Chez les patients de stade avancé dont la tumeur était muté *LKB1*, 23/32 (72%) avaient une autre mutation associée dans leur tumeur dont 18/23 (78%) une mutation de *KRAS* ( $p<0,001$ ).

Au final, dans le groupe B comme dans le groupe A, on retrouve une corrélation entre les mutations de *LKB1* et *KRAS*, quelque soit le stade tumoral au diagnostic.

**Figure 47 Patients mutés *LKB1* stade IA-III A (groupe B) n=9**



**Figure 48 Patients mutés *LKB1* stade III B-IV (groupe B) n=32**



## Traitements

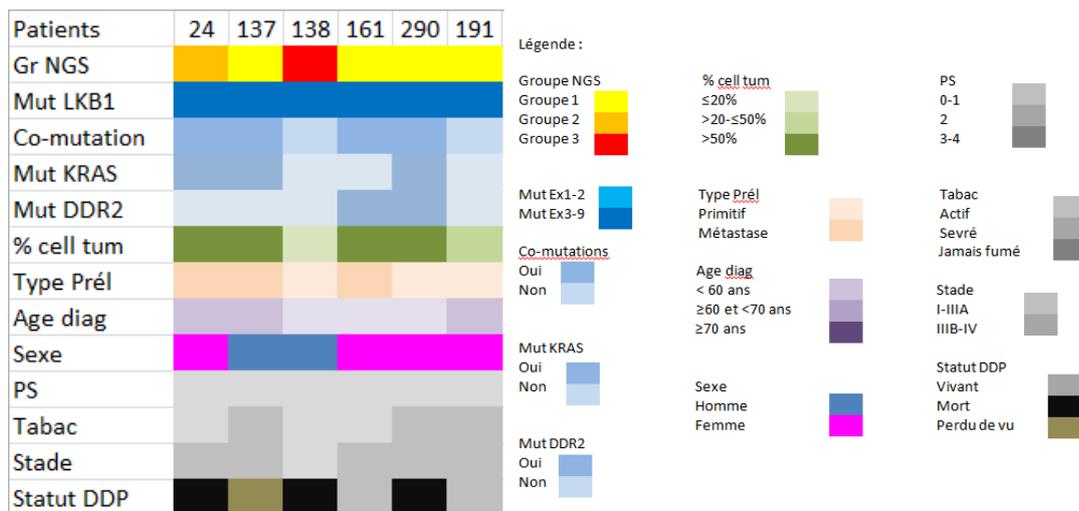
Sur le plan thérapeutique, en première ligne, sur les 32 patients de stade avancé, 20 (62,5%) ont été traité par une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. Parmi les 12 patients restants, 10 d'entre eux (31,3%) n'ont pas eu de traitement de première ligne.

Parmi les 9 patients de stade localisé, 7 (77,8%) ont été traité par chirurgie (lobectomie ou pneumonectomie).

Parmi les 45 patients du groupe B mutés *LKB1*, 5 (11,1%) ont eu au cours de leur prise en charge de la radiothérapie pulmonaire ou médiastinale. Sur ces 5 patients, tous étaient de stade localisé.

Sur ces 45 patients, 6 ont eu au cours de leur prise en charge au moins 1 ligne d'immunothérapie (cf figure 49). Sur ces 6 patients, 3 (50%) étaient décédés à la date de point et 1 patient était perdu de vu. L'immunothérapie a été prescrite en 2<sup>ème</sup> ligne pour 4 patients, en 3<sup>ème</sup> ligne pour 1 patient et en 5<sup>ème</sup> ligne pour 1 patient (cf tableau 20). A la première réévaluation, 3 patients présentaient une progression, 2 patients une réponse partielle confirmée et 1 patient une réponse dissociée.

**Figure 49 Patients mutés *LKB1* ayant eu au moins 1 ligne d'immunothérapie (groupe B)**



**Tableau 20 Immunothérapie chez les patients mutés *LKB1***

<b>Patient</b>	<b>Ligne de traitement</b>	<b>Réponse</b>	<b>Statut date de point</b>
<b>24</b>	5 <sup>ème</sup>	Progression	Décédé
<b>137</b>	2 <sup>ème</sup>	Réponse dissociée	Perdu de vue
<b>138</b>	3 <sup>ème</sup>	Réponse partielle	Décédé
<b>161</b>	2 <sup>ème</sup>	Progression	Vivant
<b>290</b>	2 <sup>ème</sup>	Progression	Décédé
<b>291</b>	2 <sup>ème</sup>	Réponse partielle	Vivant

### **3.3. Analyses de survie (groupe C)**

Le groupe C correspond aux patients pour lesquels l'analyse NGS a été effectuée sur le prélèvement au moment du diagnostic. Il compte 146 patients.

#### **3.3.1. Comparaison du groupe C avec les groupes A et B**

##### ***Données de biologie moléculaire***

Si on étudie le nombre de mutations par échantillon, 107/146 patients (soit 73,3%) présentent au moins une mutation et 36/146 patients (soit 26,7%) ne sont pas mutés pour les oncogènes étudiés dans le panel NGS. Dans le CB, les altérations moléculaires sont donc fréquentes.

Parmi les patients mutés, on distingue les patients ne présentant qu'une seule mutation (52/107, 48,6%), des patients présentant deux mutations ou plus (55/107, 51,4%).

Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont celles de *KRAS*, *LKB1* et *EGFR* avec respectivement 46/146 (31,5%), 37/146 (25,3%) et 15/146 (10,3%) patients mutés parmi l'ensemble des patients analysés.

Dans ce groupe, chez les 37 patients avec une mutation de *LKB1*, dans 32% des patients les mutations sont localisées dans les exons 1 à 2 (12/37) et dans 68% des patients dans les exons 3 à 9 (25/37).

Chez les 37 patients avec une mutation de *LKB1*, 20 (54%), présentent une mutation de *KRAS* associée ( $p=0,001$ ). Chez les 37 patients avec une mutation de *LKB1*, 5 (14%), présentent une mutation de *DDR2* associée ( $p=0,046$ ). Chez les 37 patients avec une mutation de *LKB1*, aucun (100%), ne présente une mutation de *EGFR* associée ( $p=0,01$ ).

### ***Données cliniques***

Si on s'intéresse maintenant aux données cliniques, sur les 146 patients, 61% sont des hommes et 39% sont des femmes. L'âge moyen est de 64,1 ans pour les hommes et 66,3 ans pour les femmes.

### ***Mutations de LKB1 par stade***

Dans le groupe B ( $n=204$ ), 46 patients (22,5%) sont diagnostiqués à un stade localisé (IA-III A) et 144 (70,6%) à un stade avancé (IIIB-IV). Chez 14 patients le stade est inconnu.

Dans le groupe C ( $n=146$ ), 33 patients (22,6%) sont diagnostiqués à un stade localisé (IA-III A) et 102 (69,9%) à un stade avancé (IIIB-IV). Chez 11 patients le stade est inconnu.

Chez les 45 patients mutés *LKB1* du groupe B, 9 (20%) étaient de stade localisé et 32 (71,1%) de stade avancé. Chez 4 patients le stade est inconnu.

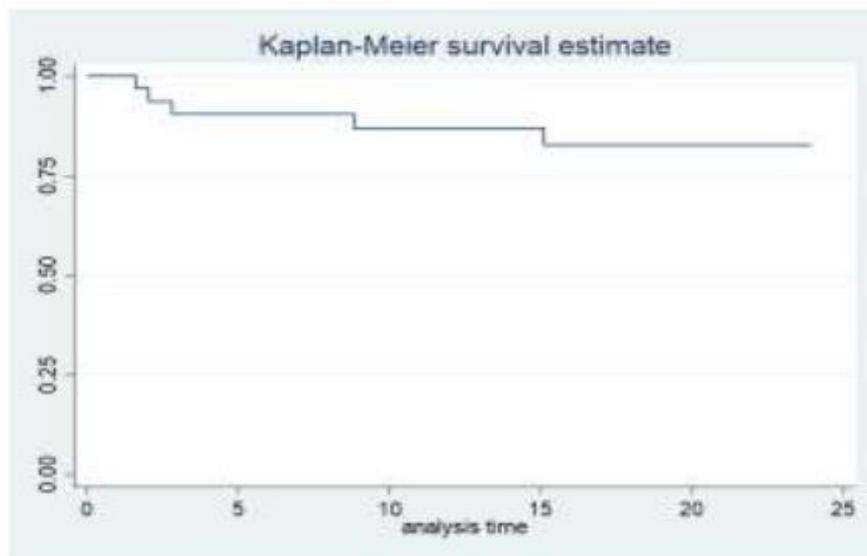
Chez les 37 patients mutés *LKB1* du groupe C, 8 (21,6%) étaient de stade localisé et 27 (73%) de stade avancé. Chez 2 patients le stade est inconnu.

Au total, le groupe C est donc comparable sur le plan moléculaire et clinique aux groupe A et B.

### 3.3.2. Patients de stades localisés

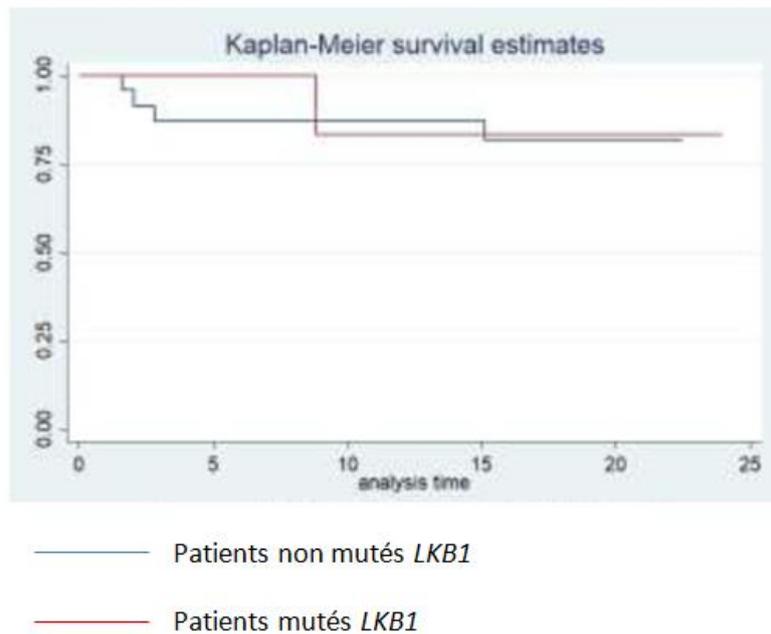
Chez les 33 patients de stade localisé du groupe C, 9 étaient mutés *LKB1*. La durée médiane de suivi était de 16,6 mois pour l'ensemble des patients et la durée médiane de survie globale n'était donc pas atteinte (cf figure 50).

**Figure 50 Courbe de survie globale chez les patients de stade localisé (groupe C)**



Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de durée médiane de survie globale chez les patients mutés *LKB1* versus les patients non mutés *LKB1* ( $p=0,78$ ) (cf figure 51).

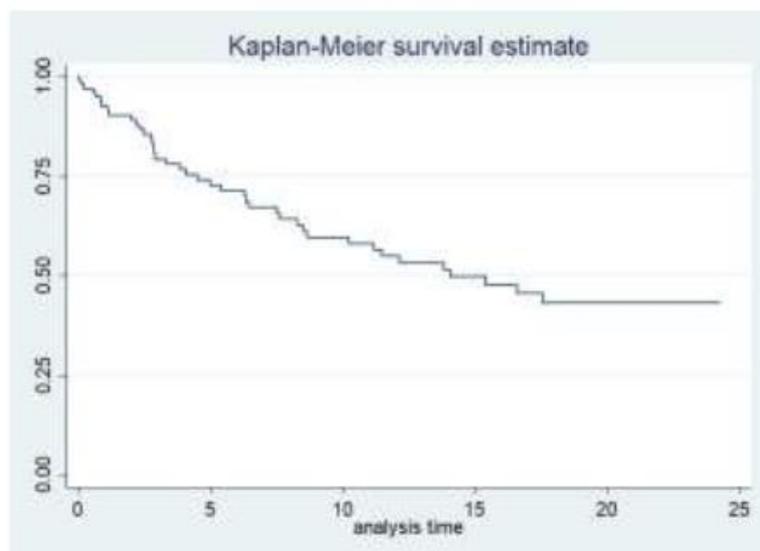
**Figure 51 Courbes de survie globale chez les patients de stade localisé en fonction de la présence d'une mutation de *LKB1* (groupe C)**



### 3.3.3. Patients de stades avancés

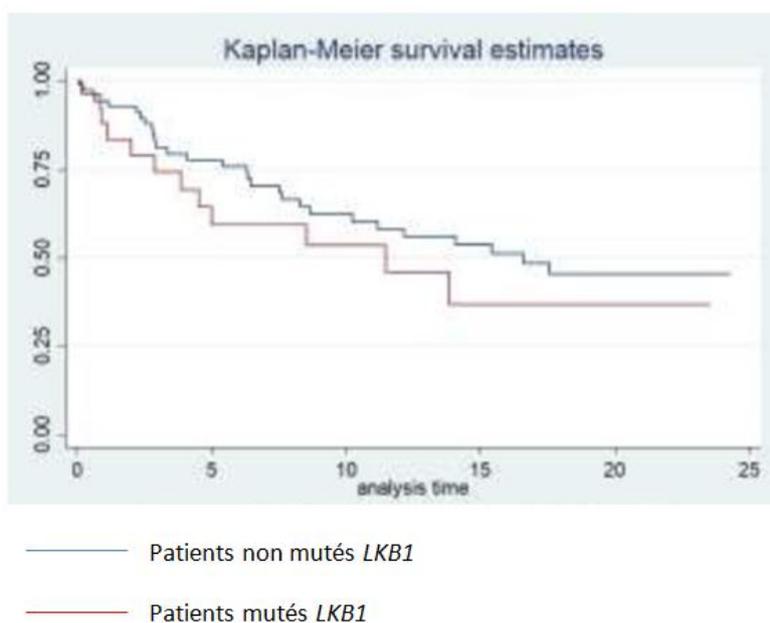
Chez les 102 patients de stade avancé du groupe C, 26 étaient mutés *LKB1*. La durée médiane suivi était de 6,3 mois et la durée médiane de survie globale était de 14,1 mois (cf figure 52).

**Figure 52 Courbe de survie globale chez les patients de stade avancé (groupe C)**



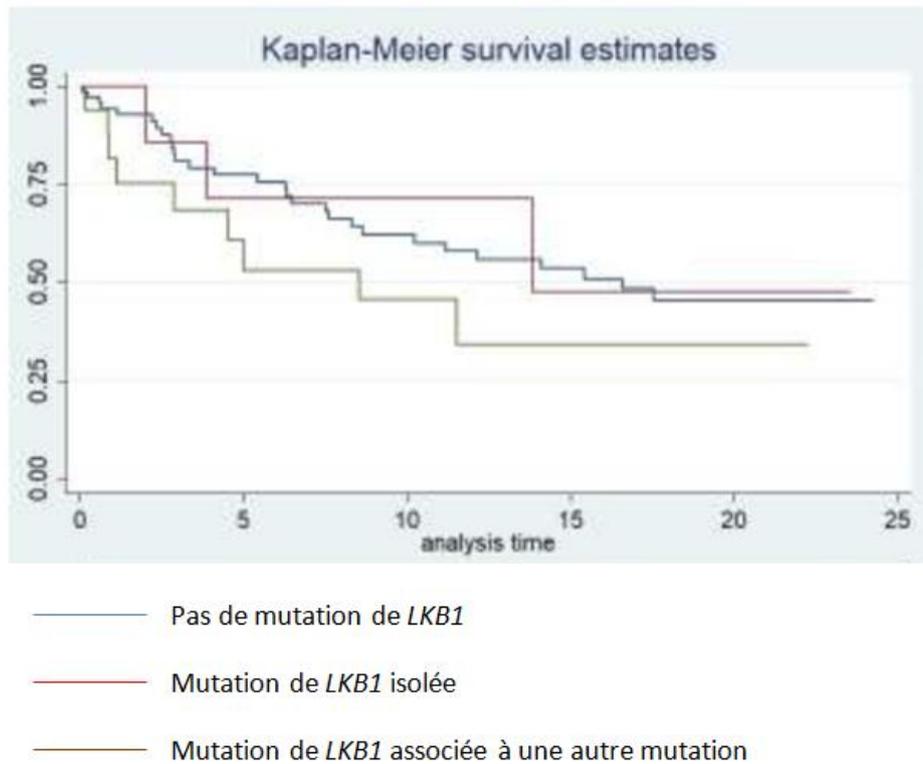
Les patients mutés *LKB1* avaient une durée médiane de survie globale de 11,5 mois versus 16,6 mois pour les patients non mutés *LKB1*, mais la différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,29$ ) (cf figure 54).

**Figure 53 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction de la présence d'une mutation de *LKB1* (groupe C)**



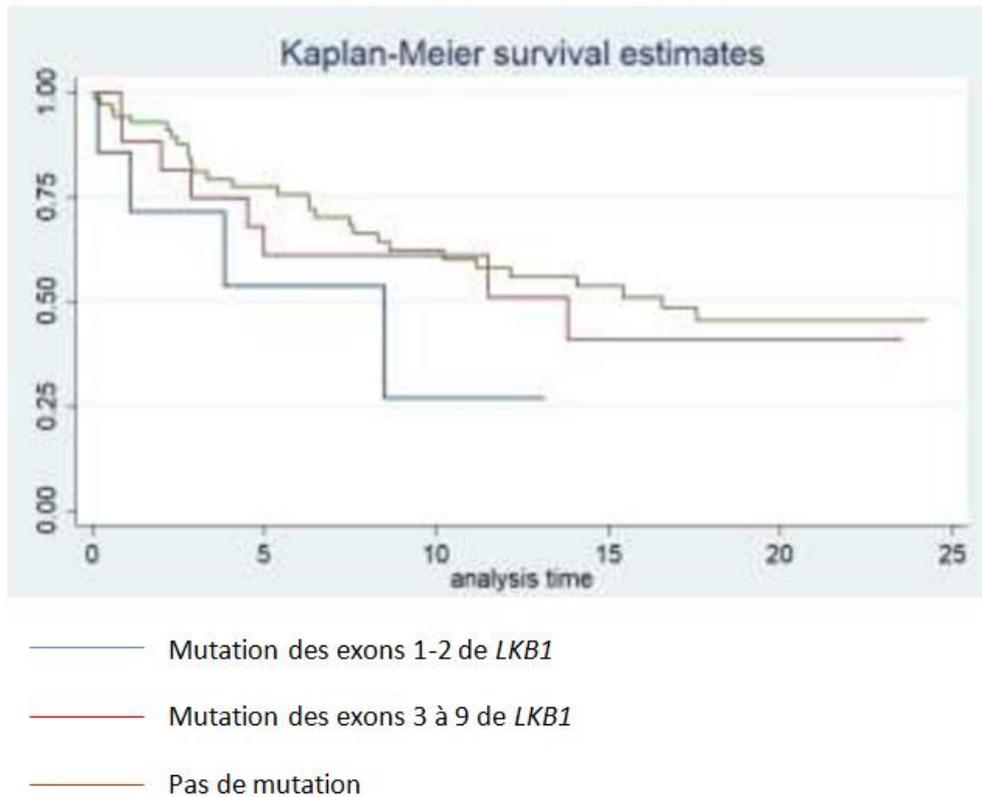
Les patients avec une mutation de *LKB1* et une autre mutation associée avaient une durée médiane de survie globale de 8,5 mois versus 16,6 mois chez les patients non mutés ( $p=0,36$ ) (cf figure 54). Pour les patients avec seule mutation de *LKB1*, la durée médiane de survie globale était de 11,5 mois.

**Figure 54 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction de la présence d'une mutation de *LKB1* et de mutations associées (groupe C)**



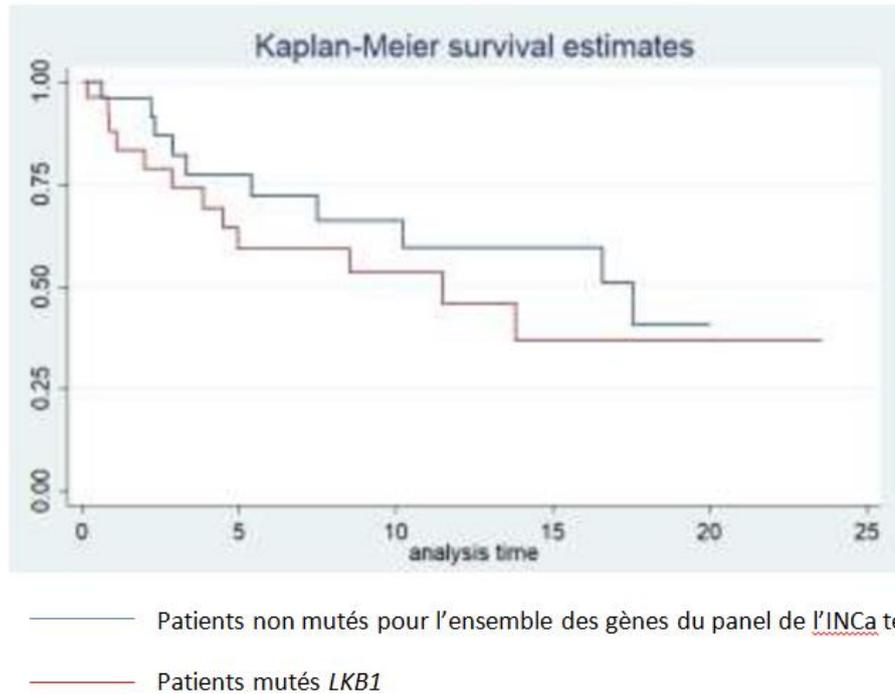
Les patients avec une mutation des exons 1-2 avaient une durée médiane de survie globale de 8,5 mois versus 13,8 mois chez les patients mutés pour les exons 3 à 9, mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif ( $p=0,32$ ) (cf figure 56).

**Figure 55 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé en fonction du type d'exon muté (groupe C)**



Les patients non mutés pour l'ensemble des gènes testés du panel de l'INCa avaient une médiane de survie globale de 17,5 mois versus 11,5 mois chez les patients mutés *LKB1* mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif ( $p=0,38$ ) (cf figure 57).

**Figure 56 Courbes de survie globale chez les patients de stade avancé non mutés pour les gènes du panel de l'INCa vs les patients mutés *LKB1* (groupe C)**

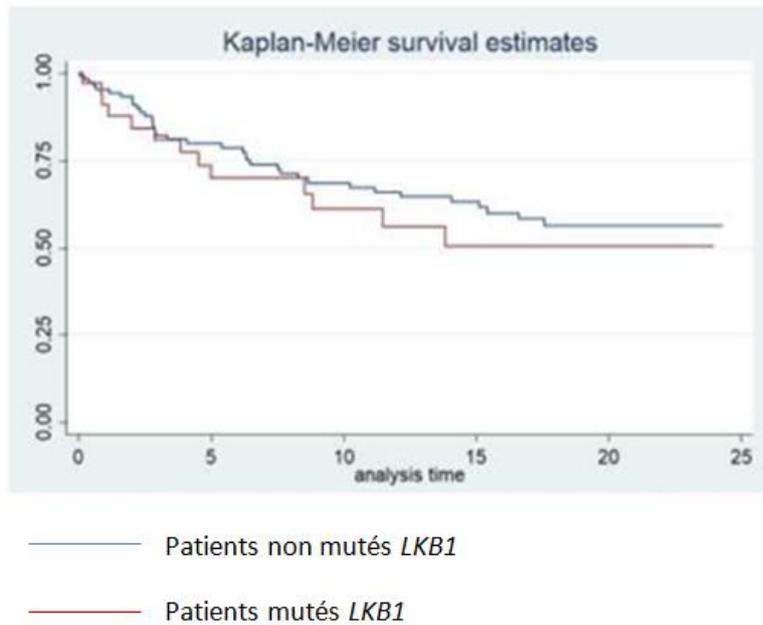


En analyse multivariée, après ajustement sur le sexe, l'âge, le tabac et le stade, la présence d'une mutation de *LKB1* semblait de plus mauvais pronostic sans atteindre la significativité ( $p=0,094$  ; HR 1,94 ; IC 0,89 - 4,23).

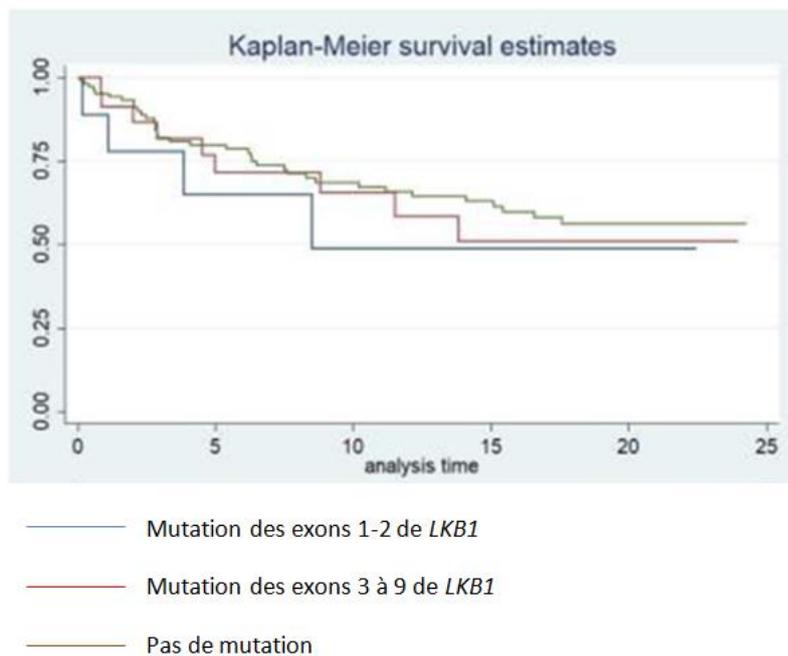
### 3.3.2. Ensemble des patients

Si on s'intéresse aux données de survie chez l'ensemble des patients (stades localisés et stades avancés), la présence d'une mutation *LKB1* semblait de mauvais pronostic ( $p=0,46$ ) (cf figure 58) et notamment une mutation des exons 1-2 ( $p=0,67$ ) (cf figure 59).

**Figure 57 Courbes de survie globale en fonction de la présence d'une mutation de *LKB1***



**Figure 58 Courbes de survie globale en fonction du type d'exon muté (groupe C)**



En analyse multivariée ces résultats semblaient se confirmer sans toutefois atteindre la significativité ( $p=0,73$  ; HR 1,36 ; IC 0,73 - 2,55).

## DISCUSSION

Le diagnostic moléculaire de drivers oncogéniques joue aujourd'hui un rôle clé dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC au stade métastatique. Le NGS permet actuellement de séquencer plusieurs régions du génome simultanément afin de répondre à la demande dans le cadre du soin pour le typage moléculaire à visée théranostique dans le CB mais également de rechercher des hotspots de mutations répertoriés dans différents types de cancers qui peuvent ou pourront avoir un impact clinique futur (par exemple *LKB1*). Le gène *LKB1* est un gène suppresseur de tumeur. Une mutation de *LKB1* entraîne une perte d'activité de la protéine LKB1 et donc une levée d'inhibition de la voie mTOR et une activation de la prolifération et de la survie cellulaire. Ce travail s'est intéressé à l'épidémiologie des mutations du gène *LKB1* chez les patients atteints d'un CBNPC et à la valeur pronostique des mutations de ce gène. Pour cela nous avons inclus tous les patients atteints d'un CB et dont les prélèvements ont été analysés par la technique de NGS la première année d'utilisation de cette technique de biologie moléculaire au CHU de Strasbourg.

Notre étude a rapporté un taux de mutations de *LKB1* de 23% chez des patients avec un adénocarcinome bronchique, ce qui est concordant avec les données de la littérature (cf tableau 5). Les mutations de *LKB1* font donc partie des mutations les plus fréquentes dans les CB. Chez les patients avec une mutation de *LKB1*, dans environ 70% des cas, la mutation est située dans les exons 3 à 9. Ceci est concordant avec les résultats obtenus par l'équipe de Pécuchet (65).

Ces mutations étaient par ailleurs corrélées aux mutations de *KRAS* ( $p < 0,001$ ), de *DDR2* ( $p = 0,046$ ) et exclusives des mutations de *EGFR* ( $p = 0,001$ ) comme rapporté dans de précédents travaux (58) (61) (63) (65). Notre étude n'a pas retrouvé de corrélation entre les mutations de *LKB1* et les autres mutations de gènes du panel, hormis une tendance avec les gènes *BRAF* et *PI3KCA* ce qui n'avait jamais été décrit. La question de la prise en compte du statut mutationnel de *LKB1* en pratique clinique se pose à l'heure où ce statut est disponible via les analyses NGS réalisées en routine sur les plateformes de génomique des cancers.

Notre travail a également montré que de façon intéressante ces mutations étaient plus fréquentes chez les hommes ( $p=0,033$ ), les patients plus jeunes ( $p=0,022$ ) et chez les patients fumeurs ( $p=0,017$ ). Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans la littérature. Plusieurs études ont montré une association significative entre la présence d'une mutation de *LKB1* chez des patients avec un CB et le tabac (62) (63) (58) (65). Dans une étude déjà citée il était également retrouvé une association significative entre la présence d'une mutation de *LKB1* et un âge plus jeune (65).

**La présence d'une mutation de *LKB1* confère aux tumeurs un fort risque de développer des métastases (70).**

Dans notre étude, 62% des patients étaient diagnostiqués à un stade métastatique. Chez les patients avec une mutation de *LKB1*, on retrouvait principalement des patients de stade avancé. Dans une étude de cohorte rétrospective citée précédemment portant sur 174 patients avec un CBNPC, la présence d'une mutation de *LKB1* avec une co-mutation de *KRAS* était associée au développement de métastases cérébrales (71). Dans une autre étude in vitro associée à une étude rétrospective de CB avec mutation de *LKB1*, la perte de *LKB1* associée à une mutation de *KRAS* était associée à une fréquence plus élevée de métastases au diagnostic ( $p=0,01$ ), une incidence plus importante de métastases extra-thoraciques ( $p=0,01$ ) et un développement plus important de métastases cérébrales (48% vs 25% soit  $p=0,02$ ) (72). Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes pourraient être en cause. Certains auteurs suggèrent que la perte de *LKB1* entrainerait une surexpression du gène *NEDD9* (neuronal precursor cell-expressed, developmentally down-regulated gene 9) décrit comme un promoteur de métastases (135). D'autres auteurs ont également montré que la perte de *LKB1* déclencherait une surexpression du médiateur LOX (lysyl oxydase) impliqué dans le remodelage d'un stroma favorable au développement de métastases (136). D'une autre manière, l'activation de la voie mTOR et l'augmentation d'expression du VEGF induites par la perte de *LKB1*, stimuleraient l'angiogénèse (136). Enfin, une autre cible de *LKB1* est l'enzyme COX2 (cyclooxygénase 2). En cas de mutation de *LKB1* et donc d'inactivation du gène, certains auteurs ont montré que COX2 est surexprimée (137). Cette enzyme serait impliquée dans le développement d'un micro-environnement favorable aux cellules tumorales avec notamment inhibition de l'apoptose et de l'immunité anti-tumorale.

En analyse univariée, les mutations de *LKB1* sembleraient de mauvais pronostic, et notamment les mutations des exons 1 à 2. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par l'équipe de Pécuchet (65). Les mutations dans les exons 1 et 2 sont essentiellement des mutations avec décalage du cadre de lecture qui entraînent la synthèse d'un codon stop et l'expression d'une protéine *LKB1* tronquée avec une activité de proto-oncogène (61). Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce mauvais pronostic. Outre le fait que les patients avec un CB mutés *LKB1* auraient davantage de métastases (cf ci-dessus), ils répondraient moins bien aux traitements (chimiothérapie, immunothérapie). Dans notre étude, les données étaient insuffisantes pour étudier la réponse à la chimiothérapie chez les patients mutés *LKB1*.

**Il semble cependant que ces patients sont de moins bons répondeurs aux chimiothérapies prescrites dans les CB que les patients non mutés.**

Dans une étude in vitro réalisée en 2012 sur des modèles murins mutés *KRAS*, les auteurs ont montré que la présence d'une mutation de *LKB1* était associée à une plus mauvaise réponse au docétaxel (138). Une étude clinique rétrospective portant sur 302 patients traités pour un CBNPC avec un doublet à base de sel de platine a montré qu'en analyse univariée la survie globale était de 10,4 mois chez les patients mutés *LKB1* et 17,3 mois chez les patients non mutés, ce qui était à la limite de la significativité ( $p=0,085$ )(139). Les auteurs n'ont pas comparés les patients avec mutation des exons 1-2 versus mutation des exons 3-9 mais ces résultats suggèrent que les patients avec une mutation de *LKB1* seraient de moins bons répondeurs à la chimiothérapie.

**Les patients mutés *LKB1* seraient également de moins bons répondeurs à l'immunothérapie.**

Dans notre étude trop peu de patients ont été traités par immunothérapie car ils ont été inclus en 2016 et l'immunothérapie n'avait pas encore d'AMM dans le CB. Cependant les patients avec une mutation de *LKB1* semblent être de mauvais répondeurs : sur les 6 patients du groupe C traités par immunothérapie, 3 ont présenté une progression à la première évaluation et 1 une réponse dissociée. Seulement 2 ont été considérés comme répondeurs à la première réévaluation. En 2016, des auteurs se sont intéressés aux conséquences de la perte de *LKB1* sur l'environnement immunitaire dans un modèle murin

avec mutation *KRAS* associée (140). Les mutations de *LKB1* entraîneraient une diminution des lymphocytes T infiltrant la tumeur. Ceci est la conséquence d'une accumulation de neutrophiles avec un effet suppresseur sur les lymphocytes T et d'une augmentation de l'expression de marqueurs d'épuisement des lymphocytes T. D'autre part, les auteurs ont observé dans ces modèles une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires favorisant le développement des cellules tumorales et une diminution de l'expression de PD1 et PD-L1. Par conséquent, ce travail a émis l'hypothèse que les inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD1 et anti-PD-L1) seraient inefficaces en cas de mutation de *LKB1*. La même année, une autre étude clinique a également montré dans une cohorte de 442 adénocarcinomes bronchiques que la présence d'une mutation de *LKB1* chez des patients mutés *KRAS* serait associée à une diminution des lymphocytes T dans l'environnement tumoral (141). Ceci impacterait donc la réponse à l'immunothérapie. En 2018, Rizvi et al. se sont intéressés aux marqueurs moléculaires de réponse aux anti-PD1 et anti-PD-L1 dans une cohorte de 240 patients avec CBNPC traités par immunothérapie (142). Ils ont analysé la charge mutationnelle grâce à la technique de NGS. Sur les 240 patients, 227 avaient une réponse évaluable : chez 158 patients il n'y avait pas de bénéfice à l'immunothérapie alors que 69 patients présentaient un bénéfice clinique durable (réponse partielle ou stabilité supérieure à 6 mois). La charge mutationnelle n'était pas corrélée au statut PD-L1 mais son augmentation était corrélée avec une réponse durable sous immunothérapie. Dans cette étude les auteurs ont montré également que les patients avec une mutation de *LKB1* étaient surreprésentés dans la population qui n'avait pas de bénéfice clinique à l'immunothérapie ainsi que dans la population PD-L1 négative. Enfin, la même année au congrès de l'ASCO, Skoulidis et al. ont présenté les résultats de leur étude rétrospective portant sur 66 patients avec un CBNPC (143). Ce travail s'est intéressé à la corrélation entre la présence d'une mutation de *LKB1* et la réponse à l'immunothérapie. Les patients mutés *LKB1* n'avaient aucune réponse à l'immunothérapie contre un taux de réponse de 34,5% chez les patients non mutés *LKB1* ( $p=0,026$ ) et ce indépendamment du statut PD-L1. Les résultats étaient également significatifs pour la SSP et la survie globale. Les auteurs ont donc conclu que la présence d'une mutation de *LKB1* serait prédictive de non réponse aux inhibiteurs de points de contrôles et ce indépendamment du statut PD-L1. Une étude qui s'est intéressée à la CM comme déterminant dans la réponse à l'immunothérapie a montré que les patients avec une mutation de *LKB1* ne répondaient pas à la combinaison

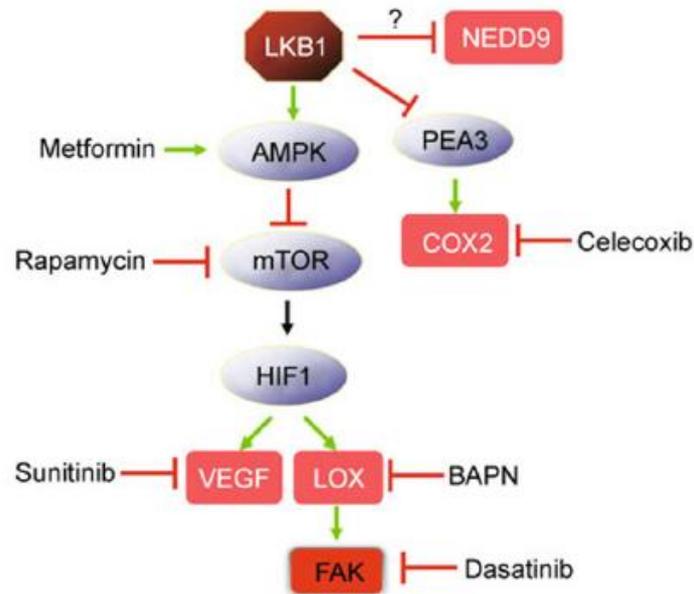
anti-PD1 / anti-CTLA4 (144). Enfin, une étude rétrospective française de 316 patients avec un adénocarcinome bronchique s'est focalisée sur les conséquences des altérations moléculaires sur le microenvironnement tumoral (145). Dans ce travail les auteurs ont montré que la densité de cellules dendritiques matures dans le microenvironnement tumoral était moins importante chez les patients mutés *LKB1* ( $p=0,004$ ) ce qui serait également un facteur de mauvaise réponse à l'immunothérapie.

Donc la recherche d'une mutation de *LKB1* pourrait être un marqueur prédictif intéressant pour l'immunothérapie.

Les résultats de notre travail et de nombreuses études ont montré que la présence d'une mutation de *LKB1* était très fréquemment associée à celle d'une mutation de *KRAS*. De manière intéressante on sait aujourd'hui que les patients mutés *KRAS* répondent mieux à l'immunothérapie, une des hypothèses étant que leurs tumeurs ont une CM souvent élevée et un taux de néo-antigènes accru (146). Même si les mutations de *LKB1* et de *KRAS* sont souvent associées dans le CB et sont présentes chez des patients avec des caractéristiques cliniques similaires, leur présence semblerait entraîner des réponses opposées à l'immunothérapie.

Au vu de ces résultats, plusieurs équipes se sont intéressés à cibler plus spécifiquement *LKB1* et/ou ses voies de signalisations (cf figure 60).

**Figure 59 Cibles thérapeutiques potentielles dans le CB avec mutation de *LKB1* (70)**



**Une première approche concerne les traitements antidiabétiques.**

Comme nous l'avons dit précédemment, LKB1 est une protéine kinase qui phosphoryle et active AMPK, un régulateur du métabolisme. AMPK régule le métabolisme des lipides, du cholestérol et du glucose, ce qui en fait un acteur clé dans le traitement des patients atteints de diabète. En même temps, AMPK activé est un inhibiteur de mTOR, acteur central de la voie de signalisation Pi3K / AKT, régulant notamment la motilité cellulaire et la mort programmée des cellules (apoptose). Cela suggère que des médicaments utilisés dans le diabète en augmentant l'activité de l'AMPK pourraient avoir un rôle thérapeutique également en cancérologie (34). Ainsi dans des modèles murins de CB mutés *KRAS*, il a été montré que la phenformine (un inhibiteur mitochondrial et analogue de la metformine) améliorerait la survie des souris en cas de mutation de *LKB1* associée (147). Plus récemment, dans une étude clinique randomisée de phase 2, des auteurs ont testé la combinaison metformine et ITK-EGFR (49 patients) versus ITK-EGFR seul (67 patients) chez des patients avec un adénocarcinome bronchique muté *EGFR* (148). La mSSP dans le groupe metformine et ITK-EGFR était de 14 mois contre 10 mois dans le groupe contrôle ( $p=0,017$ ). Les résultats étaient également significatifs en termes de réponse objective et de médiane de survie globale ( $p=0,044$  et  $p=0,015$  respectivement). Ces résultats suggèreraient que la

metformine, via l'augmentation de l'activité d'AMPK pourrait avoir une activité anti-tumorale.

**Etant donné l'association des mutations de *LKB1* avec les mutations de *KRAS*, une autre alternative thérapeutique serait de proposer des inhibiteurs de MEK pour les patients porteurs de CB avec mutation de *LKB1*.**

En 2010, un travail s'est intéressé aux signatures géniques et protéiques de tumeurs métastatiques avec mutation de *LKB1* dans des modèles murins de CB (42). Trois groupes ont été analysés : 9 tumeurs primitives mutées *KRAS*, 9 tumeurs primitives mutées *KRAS* et *LKB1*, 16 lésions métastatiques mutées *KRAS* et *LKB1*. Les auteurs ont montré qu'en cas de mutation de *LKB1* et de *KRAS*, il y avait dans les tumeurs une activation des complexes d'adhésions SRC (sarcoma) et FAK (focal adhesion kinase), entre autres impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse, conférant aux cellules un fort pouvoir de motilité. Alors que les tumeurs avec une mutation de *KRAS* isolée étaient sensibles aux inhibiteurs de *PI3K* et *MEK*, les tumeurs mutées *LKB1* étaient sensibles seulement avec l'ajout d'inhibiteurs de SRC. En 2012, une équipe a testé dans des modèles murins de CB mutés *KRAS-p53* ou *KRAS-LKB1* la combinaison de selumetinib, un inhibiteur de MEK, et du docétaxel (138). Dans cette étude, les mutations de *p53* ou de *LKB1* étaient associées à une plus mauvaise réponse au docétaxel. Lors de la combinaison docetaxel et selumetinib, les auteurs ont montré une amélioration significative de la survie dans le groupe de tumeurs avec mutations de *KRAS-p53* mais pas dans le groupe de tumeurs avec mutations *KRAS-LKB1*. Et donc même en cas de mutations de *KRAS* associées, le ciblage de *KRAS* ne semble pas être suffisant dans les tumeurs bronchiques mutées *LKB1*.

**Une autre approche concerne le métabolisme des nucléotides.**

Une étude a montré dans des lignées cellulaires de CB de souris génétiquement modifiées que la présence d'une mutation de *LKB1* était associée à une inactivation du gène *DTYMK* impliqué dans le métabolisme des nucléotides (149). Les tumeurs avec une inactivation de *DTYMK* avaient plus de dommages sur l'ADN et un index de prolifération plus important. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que le gène *DTYMK* serait une potentielle cible thérapeutique en cas de mutation de *LKB1*.

### **Finalement, une approche avec des anti-angiogéniques a été proposée.**

En 2017, une étude rétrospective portant sur 98 patients avec un CB s'est intéressée aux éventuels bénéfices de l'avastin chez les patients mutés *LKB1* (150). Pour cela les auteurs ont comparé 2 groupes de patients : un 1<sup>er</sup> groupe de 59 patients traités uniquement par une chimiothérapie et un 2<sup>ème</sup> groupe de 39 patients traités par la combinaison chimiothérapie et avastin. Les chimiothérapies administrées étaient conformes aux référentiels du CB. Chez les patients avec une tumeur non mutée *LKB1* il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie globale à l'ajout de l'avastin par rapport à la chimiothérapie seule (HR 0,89, IC 95% : 0,51 – 1,56 ; p=0,6803). Chez les patients avec une tumeur mutée *LKB1*, les auteurs ont montré un bénéfice à l'ajout de l'avastin en comparaison aux patients traités par chimiothérapie seule (HR 0,26, IC 95% : 0,10 – 0,64 ; p=0,0035). Donc l'adjonction de l'avastin pourrait être une combinaison intéressante chez les patients avec une tumeur bronchique mutée *LKB1*.

Au total, si les patients avec un CB mutés *LKB1* ne semblent pas être de bons répondeurs à la chimiothérapie seule ou à l'immunothérapie, des thérapeutiques ciblées ciblant *LKB1* et/ou ses voies de signalisation pourraient être une alternative chez ces patients.

Notre travail a plusieurs limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective, les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. De plus, les stades au diagnostic étaient très hétérogènes (la présence de stades localisés et métastatiques rend plus difficile l'interprétation des données de survie). Par ailleurs, nous avons perdu beaucoup de données cliniques et de survie car les patients étaient originaires de différents centres, ce qui a rendu le recueil de données plus délicat. Nos analyses ont donc été réalisées sur de petits groupes de patients en termes d'effectifs. Enfin, nous avons inclus des patients à partir de l'année 2016, toutes les données ne sont donc pas encore matures.

## CONCLUSION

Le cancer bronchique (CB) est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Parmi les CB, on distingue les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dans lesquels différents drivers oncogéniques peuvent être mis en évidence. Certains de ces drivers (notamment les gènes *EGFR* et *EML4-ALK*) peuvent être ciblés par de nouveaux traitements appelés thérapeutiques ciblés ce qui a permis des améliorations significatives en termes de survie.

La recherche des mutations de ces drivers dans les plateformes d'oncobiologie se fait par différentes techniques de biologie moléculaire, dont la plus récente et la plus performante est la technique de séquençage de nouvelle génération (NGS). Cette technique permet de rechercher des mutations de plusieurs oncogènes simultanément chez plusieurs patients en même temps. Ainsi, le NGS permettra une meilleure compréhension des altérations génétiques qui sont des enjeux thérapeutiques en oncologie thoracique.

Parmi les gènes testés dans le panel NGS, on distingue le gène *LKB1* (ou *STK11*) qui est un gène suppresseur de tumeur décrit pour la première fois dans le syndrome de Peutz-Jeghers. Les mutations du gène *LKB1* sont des mutations fréquemment retrouvées dans les CB, après celles du gène *p53* et du gène *KRAS*. Dans la littérature, ces mutations seraient rapportées dans 20 à 30% des CBNPC. Ce gène code pour une protéine LKB1 qui est une sérine / thréonine kinase régulant négativement la voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR elle-même impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire. Peu d'études sont actuellement disponibles quant à l'épidémiologie moléculaire et la valeur pronostique des mutations du gène *LKB1* dans les CB.

L'objectif principal de notre travail était de décrire l'épidémiologie des mutations du gène *LKB1* chez les patients atteints d'un CBNPC. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la valeur pronostique et la valeur prédictive des mutations du gène *LKB1*.

Ce travail s'est intéressé aux résultats d'analyse moléculaire de tumeurs de patients porteurs d'un CB, par NGS sur l'année 2016 (n= 267) réalisé sur la plateforme de génomique des cancers du CHU de Strasbourg. Pour les patients suivis au CHRU de Strasbourg, au CHG de Colmar et au CHG de Mulhouse (n=204), les données épidémiologiques, cliniques, moléculaires et thérapeutiques ont été étudiées. Pour le calcul des données de survie (SSP et survie globale), seuls les patients dont l'analyse moléculaire a été effectuée avant la première ligne de traitement (n=146) ont été inclus.

Parmi tous les patients testés en 2016, 23% (61/267) présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur. Dans le sous-groupe de patients du CHU de Strasbourg et des CHG de Colmar et Mulhouse, 22% (45/204) présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur dont 7% (14/45) dans les exons 1 à 2 et 15% (31/45) dans les exons 3 à 9.

Dans le sous-groupe de patients dont l'analyse moléculaire a été effectuée avant la première ligne de traitement, 25% (37/146) présentaient une mutation de *LKB1* dans leur tumeur. Ces mutations étaient localisées dans les exons 1 à 2 chez 8% (12/146) et dans les exons 3 à 9 chez 17% (25/146) des patients. Ces mutations étaient plus fréquentes chez les hommes ( $p=0,033$ ), chez les patients plus jeunes ( $p= 0.022$ ) et chez les patients fumeurs ( $p=0.017$ ). Ces mutations étaient corrélées aux mutations de *KRAS* ( $p <0,001$ ) et aux mutations de *DDR2* ( $p=0.046$ ), et exclusives des mutations *EGFR* ( $p =0.001$ ). En analyse univariée, les mutations de *LKB1* semblaient de mauvais pronostic, et notamment les mutations des exons 1 à 2.

En conclusion, les mutations de *LKB1* sont fréquentes dans les CB, exclusives de celles de l'*EGFR*. Elles seraient associées à un phénotype de tumeurs de plus mauvais pronostic.

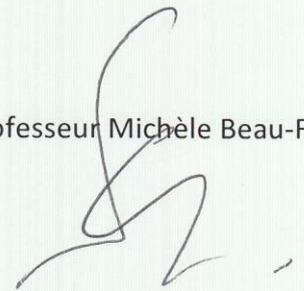
Le caractère rétrospectif, le faible nombre de patients et la médiane de suivi courte sont des facteurs limitants de ce travail. Une étude prospective de plus grand effectif avec un suivi prolongé serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

VU et approuvé

Strasbourg, le 24 juin 2018

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Michèle Beau-Faller



VU et approuvé

Strasbourg, le 27 JUIN 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILA



## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
2. Les cancers en France en 2016 : l'essentiel des faits et chiffres - Actualités | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-en-2016-l-essentiel-des-faits-et-chiffres>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. janv 2018;68(1):7-30.
4. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Ten-year evolution in non-small-cell lung cancer according to sex. Results of the KBP-2010-CPHG study by the College of General Hospital Respiratory Physicians. *Rev Mal Respir*. nov 2014;31(9):805-16.
5. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 27 mai 1950;143(4):329-36.
6. Rapport de l'Institut National du Cancer et de l'Institut National de Veille Sanitaire. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Internet]. 2013 [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
7. Seow A, Poh W-T, Teh M, Eng P, Wang Y-T, Tan W-C, et al. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *Int J Cancer*. 20 janv 2002;97(3):365-71.
8. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ershow AG, Hsu CW, Levin LI, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer*. 15 nov 1987;40(5):604-9.
9. Stabile LP, Siegfried JM. Estrogen receptor pathways in lung cancer. *Curr Oncol Rep*. 1 août 2004;6(4):259-67.
10. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours [Internet]. 3<sup>e</sup> éd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1999 [cité 24 mai 2018]. (WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours). Disponible sur: [//www.springer.com/us/book/9783540652199](http://www.springer.com/us/book/9783540652199)
11. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2011;6(2):244-85.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming

(Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.

13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
15. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
16. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
17. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2013;368(25):2385-94.
18. October 2014 12. The evolution of sequencing technology [Internet]. *Science | AAAS*. 2017 [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.sciencemag.org/posters/evolution-sequencing-technology>
19. Heather. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754315300410>
20. Pécuchet N, Legras A, Laurent-Puig P, Blons H. Lung cancer molecular testing, what role for Next Generation Sequencing and circulating tumor DNA. *Ann Pathol*. janv 2016;36(1):80-93.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 31 juill 2014;511(7511):543-50.
22. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 août 2013;500(7463):415-21.
23. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 04 2016;354(6312):618-22.
24. Ylikorkala A, Avizienyte E, Tomlinson IP, Tiainen M, Roth S, Loukola A, et al. Mutations and impaired function of LKB1 in familial and non-familial Peutz-Jeghers syndrome and a sporadic testicular cancer. *Hum Mol Genet*. janv 1999;8(1):45-51.
25. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 8 janv 1998;391(6663):184-7.
26. Rowan A, Churchman M, Jefferey R, Hanby A, Poulson R, Tomlinson I. In situ analysis of LKB1/STK11 mRNA expression in human normal tissues and tumours. *J Pathol*. oct 2000;192(2):203-6.

27. Conde E, Suarez-Gauthier A, García-García E, Lopez-Rios F, Lopez-Encuentra A, García-Lujan R, et al. Specific pattern of LKB1 and phospho-acetyl-CoA carboxylase protein immunostaining in human normal tissues and lung carcinomas. *Hum Pathol.* 1 sept 2007;38(9):1351-60.
28. Sanchez-Cespedes M. A role for LKB1 gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene.* 13 déc 2007;26(57):7825-32.
29. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:137-63.
30. Timm T, Li X-Y, Biernat J, Jiao J, Mandelkow E, Vandekerckhove J, et al. MARKK, a Ste20-like kinase, activates the polarity-inducing kinase MARK/PAR-1. *EMBO J.* 1 oct 2003;22(19):5090-101.
31. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci CMLS.* sept 2006;63(18):2135-44.
32. Launonen V. Mutations in the human LKB1/STK11 gene. *Hum Mutat.* oct 2005;26(4):291-7.
33. Hardie DG, Alessi DR. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after. *BMC Biol.* 15 avr 2013;11:36.
34. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(8):563-75.
35. Ylikorkala A, Rossi DJ, Korsisaari N, Luukko K, Alitalo K, Henkemeyer M, et al. Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice. *Science.* 17 août 2001;293(5533):1323-6.
36. Ikeda et al. Cardiac-specific deletion of LKB1 leads to hypertrophy and dysfunction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828446>
37. Sakamoto et al. Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889149>
38. Koh H-J, Arnolds DE, Fujii N, Tran TT, Rogers MJ, Jessen N, et al. Skeletal Muscle-Selective Knockout of LKB1 Increases Insulin Sensitivity, Improves Glucose Homeostasis, and Decreases TRB3. *Mol Cell Biol.* nov 2006;26(22):8217-27.
39. Londesborough A, Vaahtomeri K, Tiainen M, Katajisto P, Ekman N, Vallenius T, et al. LKB1 in endothelial cells is required for angiogenesis and TGFbeta-mediated vascular smooth muscle cell recruitment. *Dev Camb Engl.* juill 2008;135(13):2331-8.
40. Martin SG, St Johnston D. A role for Drosophila LKB1 in anterior-posterior axis formation and epithelial polarity. *Nature.* 23 janv 2003;421(6921):379-84.
41. Zhang S, Schafer-Hales K, Khuri FR, Zhou W, Vertino PM, Marcus AI. The tumor suppressor LKB1 regulates lung cancer cell polarity by mediating cdc42 recruitment and activity. *Cancer Res.* 1 févr 2008;68(3):740-8.

42. Carretero J, Shimamura T, Rikova K, Jackson AL, Wilkerson MD, Borgman CL, et al. Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for Lkb1-deficient metastatic lung tumors. *Cancer Cell*. 15 juin 2010;17(6):547-59.
43. Barnes. LKB1 and SAD kinases define a pathway required for the polarization of cortical neurons. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482548>
44. Hezel. Pancreatic LKB1 deletion leads to acinar polarity defects and cystic neoplasms. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227155>
45. Zagorska. New roles for the LKB1-NUAK pathway in controlling myosin phosphatase complexes and cell adhesion. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354225>
46. Lee M, Vasioukhin V. Cell polarity and cancer--cell and tissue polarity as a non-canonical tumor suppressor. *J Cell Sci*. 15 avr 2008;121(Pt 8):1141-50.
47. Parachoniak CA, Rankin A, Gaffney B, Hartmaier R, Spritz D, Erlich RL, et al. Exceptional durable response to everolimus in a patient with biphenotypic breast cancer harboring an STK11 variant. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* [Internet]. sept 2017 [cité 20 mai 2018];3(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593157/>
48. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, et al. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem*. 13 janv 1995;270(2):815-22.
49. Shaw. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245654>
50. Bérout C, Soussi T. p53 gene mutation : software and database. *Nucleic Acids Res* 1998 ; 26 : 200-4. [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/nar/article/26/1/200/2377229>
51. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 7 févr 1997;88(3):323-31.
52. Zeng and Berger. LKB1 is recruited to the p21/WAF1 promoter by p53 to mediate transcriptional activation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108107>
53. Karuman P, Gozani O, Odze RD, Zhou XC, Zhu H, Shaw R, et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell*. juin 2001;7(6):1307-19.
54. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. août 2002;8(8):793-800.

55. Sahin F, Maitra A, Argani P, Sato N, Maehara N, Montgomery E, et al. Loss of Stk11/Lkb1 expression in pancreatic and biliary neoplasms. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juill 2003;16(7):686-91.
56. Banno K, KISU I, YANOKURA M, MASUDA K, UEKI A, KOBAYASHI Y, et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review). *Oncol Lett.* nov 2013;6(5):1184-8.
57. Li J, Liu J, Li P, Mao X, Li W, Yang J, et al. Loss of LKB1 disrupts breast epithelial cell polarity and promotes breast cancer metastasis and invasion. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 2 sept 2014;33:70.
58. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 23 oct 2008;455(7216):1069-75.
59. Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, Nomoto S, Trink B, Engles JM, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res.* 1 juill 2002;62(13):3659-62.
60. Carretero J, Medina PP, Pio R, Montuenga LM, Sanchez-Cespedes M. Novel and natural knockout lung cancer cell lines for the *LKB1/STK11* tumor suppressor gene. *Oncogene.* mai 2004;23(22):4037.
61. Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, Kohno T, Nakanishi Y, Matsuno Y, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene.* 30 août 2007;26(40):5911-8.
62. Onozato R, Kosaka T, Achiwa H, Kuwano H, Takahashi T, Yatabe Y, et al. LKB1 gene mutations in Japanese lung cancer patients. *Cancer Sci.* nov 2007;98(11):1747-51.
63. Koivunen JP, Kim J, Lee J, Rogers AM, Park JO, Zhao X, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients., Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *Br J Cancer Br J Cancer.* 15 juill 2008;99, 99(2, 2):245, 245-52.
64. Fang R, Zheng C, Sun Y, Han X, Gao B, Li C, et al. Integrative genomic analysis reveals a high frequency of LKB1 genetic alteration in Chinese lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* févr 2014;9(2):254-8.
65. Pécuchet N, Laurent-Puig P, Mansuet-Lupo A, Legras A, Alifano M, Pallier K, et al. Different prognostic impact of STK11 mutations in non-squamous non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 4 avr 2017;8(14):23831-40.
66. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, Fan C, McNamara K, Kozlowski P, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature.* 16 août 2007;448(7155):807-10.
67. Avizienyte E, Loukola A, Roth S, Hemminki A, Tarkkanen M, Salovaara R, et al. LKB1 somatic mutations in sporadic tumors. *Am J Pathol.* mars 1999;154(3):677-81.

68. Fernandez P, Carretero J, Medina PP, Jimenez AI, Rodriguez-Perales S, Paz MF, et al. Distinctive gene expression of human lung adenocarcinomas carrying LKB1 mutations. *Oncogene*. 24 juin 2004;23(29):5084-91.
69. Cosmic. STK11 Gene - COSMIC [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: [https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?all\\_data=&coords=AA%3AAA&dr=&end=434&gd=&id=446&ln=STK11&seqlen=434&sn=lung&start=1#ts](https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?all_data=&coords=AA%3AAA&dr=&end=434&gd=&id=446&ln=STK11&seqlen=434&sn=lung&start=1#ts)
70. Gao Y, Ge G, Ji H. LKB1 in lung cancerigenesis: a serine/threonine kinase as tumor suppressor. *Protein Cell*. févr 2011;2(2):99-107.
71. Zhao N, Wilkerson MD, Shah U, Yin X, Wang A, Hayward MC, et al. Alterations of LKB1 and KRAS and risk of brain metastasis: comprehensive characterization by mutation analysis, copy number, and gene expression in non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer Amst Neth*. nov 2014;86(2):255-61.
72. Calles A, Sholl LM, Rodig SJ, Pelton AK, Hornick JL, Butaney M, et al. Immunohistochemical Loss of LKB1 Is a Biomarker for More Aggressive Biology in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2015;21(12):2851-60.
73. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>
74. Couraud DS. GROUPE DE TRAVAIL CBNPC. :57.
75. Performance Status in Patients With Cancer | Oncology | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. 2018 [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2432463>
76. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*. janv 2010;277(2):301-8.
77. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci*. déc 2007;98(12):1817-24.
78. Hubert P. Growth factors of the EGF family and their receptors. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94(7 Suppl):F137-145.
79. Tissue expression of EGFR - Summary - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000146648-EGFR/tissue>
80. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 4 juin 2004;304(5676):1497-500.
81. Johnson BE, Jänne PA. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1 sept 2005;65(17):7525-9.

82. European Medicines Agency - Find medicine - Iressa [Internet]. [cité 5 juin 2018]. Disponible sur:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human\\_med\\_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
83. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1958-65.
84. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 2018;378(2):113-25.
85. Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res*. 6 sept 2014;4(5):411-35.
86. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. sept 2014;23(133):356-66.
87. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. nov 2013;19(11):1389-400.
88. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 23 mars 2011;3(75):75ra26.
89. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;376(7):629-40.
90. N.Girard. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Optimizing+outcomes+in+EGFR+mutation-positive+NSCLC+%3A+which+tyrosine+kinase+inhibitor+and+when+%3F>
91. Shiota. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209450>
92. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2 août 2007;448(7153):561-6.
93. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2013;31(8):1105-11.
94. Janoueix-Lerosey I, Delattre O. Le gène ALK (anaplastic lymphoma kinase), un nouvel acteur majeur dans le neuroblastome. *médecine/sciences*. 1 avr 2009;25(4):330-2.

95. Takeuchi et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927303>
96. Paik et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258247>
97. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia N Y N.* mars 2008;10(3):298-302.
98. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.
99. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 août 2017;377(9):829-38.
100. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2014;11(8):473-81.
101. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2010;46(10):1773-80.
102. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
103. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 27 mars 2014;370(13):1189-97.
104. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han J-H, Sun J-M, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2013;79(1):40-5.
105. Shiau CJ, Tsao M-S. Molecular Testing in Lung Cancer - Diagnostic Molecular Pathology - Chap 23. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, éditeurs. *Diagnostic Molecular Pathology* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 10 mai 2018]. p. 287-303. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128008867000236>
106. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene.* 14 mai 2007;26(22):3279-90.
107. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier P-P, Girard N, Souquet P-J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2016;91:23-8.

108. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):984-93.
109. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 oct 2017;18(10):1307-16.
110. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):863-70.
111. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 14 déc 2007;131(6):1190-203.
112. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2012;18(17):4570-9.
113. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
114. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
115. Song Z, Su H, Zhang Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med.* oct 2016;5(10):2688-93.
116. Zhang L, Jiang T, Zhao C, Li W, Li X, Zhao S, et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget.* 15 nov 2016;7(46):75145-54.
117. Chen Y-F, Hsieh M-S, Wu S-G, Chang Y-L, Yu C-J, Yang JC-H, et al. Efficacy of Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma Compared with in Patients Harboring Other Driver Mutations in East Asian Populations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016;11(7):1140-52.
118. Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 10 mai 2011;104(10):1594-601.
119. Chamizo C, Zazo S, Dómine M, Cristóbal I, García-Foncillas J, Rojo F, et al. Thymidylate synthase expression as a predictive biomarker of pemetrexed sensitivity in advanced non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med [Internet].* 26 oct 2015 [cité 9 juin 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4623912/>

120. Shimizu T, Nakanishi Y, Nakagawa Y, Tsujino I, Takahashi N, Nemoto N, et al. Association between expression of thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase and efficacy of pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* oct 2012;32(10):4589-96.
121. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* janv 2004;4(1):11-22.
122. The Adaptive Immune System [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/Ph709\\_Defenses/PH709\\_Defenses5.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/Ph709_Defenses/PH709_Defenses5.html)
123. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1 | NEJM [Internet]. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1205943>
124. Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol.* déc 2014;15(4):658-69.
125. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
126. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2542-50.
127. Soria J-C, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2013;24(1):20-30.
128. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2009;27(8):1227-34.
129. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
130. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2013;31(23):2895-902.
131. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 24 oct 2009;374(9699):1432-40.

132. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
133. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
134. Cortot. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 34, No 15\_suppl* [Internet]. [cité 13 mai 2018]. Disponible sur: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.9005](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9005)
135. O’Neill GM, Seo S, Serebriiskii IG, Lessin SR, Golemis EA. A new central scaffold for metastasis: parsing HEF1/Cas-L/NEDD9. *Cancer Res*. 1 oct 2007;67(19):8975-9.
136. Gao et al. LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956321>
137. Upadhyay S, Liu C, Chatterjee A, Hoque MO, Kim MS, Engles J, et al. LKB1/STK11 Suppresses Cyclooxygenase-2 Induction and Cellular Invasion through PEA3 in Lung Cancer. *Cancer Res*. 15 août 2006;66(16):7870-9.
138. Chen Z, Cheng K, Walton Z, Wang Y, Ebi H, Shimamura T, et al. A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response. *Nature*. 18 mars 2012;483(7391):613-7.
139. Facchinetti F, Bluthgen MV, Tergemina-Clain G, Faivre L, Pignon J-P, Planchard D, et al. LKB1/STK11 mutations in non-small cell lung cancer patients: Descriptive analysis and prognostic value. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2017;112:62-8.
140. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herter-Sprie GS, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T cell activity in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res*. 1 mars 2016;76(5):999-1008.
141. Schabath MB, Welsh EA, Fulp WJ, Chen L, Teer JK, Thompson ZJ, et al. Differential association of STK11 and TP53 with KRAS mutation-associated gene expression, proliferation and immune surveillance in lung adenocarcinoma. *Oncogene*. 16 juin 2016;35(24):3209-16.
142. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2018;36(7):633-41.
143. Skoulidis. Association of STK11/LKB1 mutations with primary resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in PD-L1 positive non-squamous NSCLC. [Internet]. 2018 [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160304/abstract>

144. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 14 mai 2018;33(5):843-852.e4.
145. Mansuet-Lupo A, Alifano M, Pécuchet N, Biton J, Becht E, Goc J, et al. Intratumoral Immune Cell Densities Are Associated with Lung Adenocarcinoma Gene Alterations. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 2016;194(11):1403-12.
146. Dong. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/12/3012.long>
147. Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, et al. LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell*. 11 févr 2013;23(2):143-58.
148. Rodriguez. Combination of metformin plus TKI vs. TKI alone in EGFR(+) LUNG adenocarcinoma: A randomized phase II study. [Internet]. 2018 [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160287/abstract>
149. Liu Y and al. Metabolic and functional genomic studies identify deoxythymidylate kinase as a target in LKB1-mutant lung cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23715154>
150. Bonanno L, De Paoli A, Zulato E, Esposito G, Calabrese F, Favaretto A, et al. LKB1 Expression Correlates with Increased Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2017;23(13):3316-24.

## ABREVIATIONS

ADN	acide désoryribonucléique
ALK	anaplastic lymphoma kinase
AMM	autorisation de mise sur le marché
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
CB	cancer bronchique
CBNPC	cancer bronchique non à petites cellules
CM	charge mutationnelle
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
FISH	hybridation in situ en fluorescence
EGFR	Epidermal Growth Factor
IHC	immunohistochimie
ITK	inhibiteur tyrosine kinase
LKB1	Liver kinase B1
mSSP	médiane de survie sans progression
NGS	séquençage nouvelle génération
PS	performans status
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
SPJ	syndrome de Peutz-Jeghers
SSP	survie sans progression
STK11	Sérine-Thréonine Kinase 11
TS	thymidylate synthase



**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :  
- à votre mémoire de D.E.S.  
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ZAPATA- FOU Prénom : EDILIE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1991 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "*

Signature originale :

A Colmar, le 27/02/10

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

---

**RESUME :**

Les mutations du gène *LKB1* sont des mutations fréquemment retrouvées dans les cancers bronchiques, après celles du gène *p53* et du gène *KRAS*. Peu d'études sont actuellement disponibles quant à leur épidémiologie moléculaire et leur valeur pronostique dans les formes métastatiques ou localement avancées des cancers bronchiques.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les résultats d'analyse moléculaire de tumeurs de patients porteurs d'un cancer bronchique, par séquençage de nouvelle génération sur l'année 2016 (n= 267) réalisé sur la plate-forme de génomique des cancers du CHU de Strasbourg.

Dans le sous-groupe de patients dont l'analyse moléculaire a été effectuée avant la première ligne de traitement, 25% (37/146) présentent une mutation de *LKB1*. Ces mutations sont localisées dans les exons 1 à 2 et 3 à 9 chez 8% (12/146) et 17% (25/146) des patients respectivement. Ces mutations sont plus fréquentes chez les patients plus jeunes ( $p= 0.01$ ) et chez les patients fumeurs ( $p=0.03$ ). Ces mutations sont corrélées aux mutations de *KRAS* ( $p =0.001$ ) et de *DDR2* ( $p=0.04$ ), et exclusives des mutations *EGFR*. En analyse univariée, les mutations de *LKB1* semblent de mauvais pronostic, et notamment les mutations des exons 1 à 2.

Les mutations de *LKB1* sont fréquentes dans les cancers bronchiques, exclusives de celles de l'*EGFR*. Elles seraient associées à un phénotype de tumeurs plus agressives. Ces résultats sont à confirmer par une étude prospective sur un plus grand effectif.

---

**Rubrique de classement :** DES de Pneumologie

---

**Mots-clés :** Cancer bronchique non à petites cellules, *LKB1*, épidémiologie, valeur pronostique

---

**Président :** Professeur Michèle Beau-Faller**Assesseurs :** Professeur Elisabeth Quoix  
Professeur Anne Charloux  
Docteur Jérémie Jégu  
Docteur Didier Debievre

---

**Adresse de l'auteur :** 11 rue du Docteur Léon Mangeney, 68100 Mulhouse

