

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2021

N° : 143

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

Diplôme d'Etat  
Mention DES de Pneumologie

**PAR**

KALMUK Louise  
Née le 13/08/1992 à Saint Omer (62)

**Etude rétrospective multicentrique des patients atteints d'un cancer  
bronchique non à petites cellules avec mutation du domaine  
tyrosine kinase du gène *MET***

Président de thèse : Professeur Céline Mascaux  
Directeur de thèse : Professeur Alexis Cortot

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2021

N° : 143

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

Diplôme d'Etat  
Mention DES de Pneumologie

**PAR**

KALMUK Louise  
Née le 13/08/1992 à Saint Omer (62)

**Etude rétrospective multicentrique des patients atteints d'un cancer  
bronchique non à petites cellules avec mutation du domaine  
tyrosine kinase du gène *MET***

Président de thèse : Professeur Céline Mascaux  
Directeur de thèse : Professeur Alexis Cortot



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. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**

**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



**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 Séiamak

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)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 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 Seiamak 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 : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> 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)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• 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	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 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	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0013	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	<b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / 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 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / 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

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

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 Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
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 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; 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
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 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	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 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle de Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-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)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / 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 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	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 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
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 - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• 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
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 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 Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS 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
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
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
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 II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
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
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
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 Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER 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
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 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	RP6 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 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	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 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; 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
Pr RAUL Jean-Sébastien 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'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	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
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 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	NRP6 CS	• 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 : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 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	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 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 WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

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

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

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

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
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 Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / 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
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
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 / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON 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
FILISSETTI Denis M0025	CS	• 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)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
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 Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	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 Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. 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)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
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)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF 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)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (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 - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît 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 Alina 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 SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	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 M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	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)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie 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 Haute-pierre	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)

Pr BONAHE Christian	P0166	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

---

## 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 GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr 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)

---

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

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

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

## 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
  - o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
  - o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
  - o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
  - o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- 

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

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

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

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 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) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	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) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
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 Molière - 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  
A 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

### **Aux membres du jury**

Au Professeur Céline Mascaux, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Chère Professeur, merci de m'avoir soutenue pendant ma fin d'internat et d'avoir permis la réalisation de ce travail. Merci pour toute l'énergie et le temps que vous consacrez à la formation des pneumologues en devenir que nous sommes.

Au Professeur Alexis Cortot, pour m'avoir donné la chance de faire une année recherche au sein de son équipe, puis pour m'avoir confié ce travail de thèse. Cher Professeur, vous êtes la preuve que l'humilité, la gentillesse et l'accessibilité ne sont pas des qualités antinomiques à votre statut.

Au Professeur Frédéric De Blay, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Cher Professeur, j'ai beaucoup appris à vos côtés ce dernier semestre, merci pour votre enseignement.

Au Professeur Michèle Beau Faller, pour m'avoir aidée au cours de cette thèse, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Sans votre aide, ma cohorte aurait cruellement manqué d'alsaciens.

Au Docteur Didier Debievre, pour m'avoir accueillie dans son service. J'admire la présence et l'implication que vous accordez à vos patients et à votre équipe, et vous remercie de faire partie de mon jury.

## **À mes collègues**

Aux médecins qui m'ont formée tout au long de mon internat, aux séniors du service de pneumologie du NHC, qui m'ont d'abord appris à devenir interne, puis médecin et bientôt pneumologue. À mes co-internes. Aux infirmières et aides-soignantes des 4 unités, pour leur travail auprès des patients, et leur bienveillance.

Aux équipes des services de radiothérapie et d'oncologie de Colmar, de réanimation de Hautepierre et du NHC. Aux médecins, infirmières et aides-soignantes du service de pneumologie de Mulhouse.

Au Docteur Clotilde Descarpentries et à Eric Wasielewski pour m'avoir aidée dans ce travail.

Au Docteur Zoulika Kherrouche, au Docteur David Tulasne, à Marie, à Angela, et au reste de la team Target. Vous m'avez soutenue, que dis-je, patiemment supportée, lors de mes premiers pas de novice de laboratoire lors de mon année recherche.

## **À mes amis**

À mon co-interne Nicolas, mon partner, mon frère d'armes, sans qui cet internat n'aurait pas eu le même visage. Nous avons traversé à deux les eaux troubles du début d'internat, et continué à grandir ensemble. J'admire ton humanisme et ton dévouement auprès des patients, qui ont la chance de t'avoir pour médecin. Je te souhaite de t'épanouir et de trouver ton équilibre au beau milieu de tes mille passions. Je ne serai jamais loin pour une soirée ciné du Docteur ou pour un poulet du dimanche.

À Hasibe et Justine, hier encore internes à mes côtés, qui ont partagé mes premières années à Strasbourg et m'ont soutenue dans mes choix controversés.

À mes amies méd G, Adeline et Lucie, pour nos magnifiques rando-bières.

À la team onco, Elodie, Lucile, Cynthia, Elise, vous m'avez presque fait regretter de ne pas avoir choisi l'oncologie.

À Claire, l'hématologue qui m'a inculquée l'art noble du myélogramme. Tu fais partie de ces précieuses rencontres que l'internat nous réserve.

À Chloë, mon amie, ma valeur sure. Tu m'as soutenue pendant toutes ces années, en croyant toujours en moi. Tu m'as offert l'asile en Tchéquie lorsque j'avais besoin de répit, tu as partagé mes joies et mes peines tout ce temps. Merci de m'avoir aidée à respecter la langue de Molière dans ce travail. Merci d'être là.

À mes amies Juliette, Gabrielle et Amandine, qui sont toujours restées à mes côtés quoique dispersées à travers la France et le Monde. A chaque retrouvailles, j'ai l'impression de vous avoir quittées la veille.

### **À ma famille**

À mes parents, qui m'ont toujours encouragée à faire ce que j'aimais. Votre amour et votre soutien sans faille m'ont permis d'y arriver, et continueront de m'appuyer dans mes choix futurs. Vous m'avez transmis les valeurs de travail, de respect et d'abnégation, que j'essaierais de toujours appliquer.

À mes frères, Clément et Baptiste. À mémé Mauricette qui est capable de faire 700km pour assister à ce moment, à pépé Michel qui m'a toujours dit que je deviendrai chef dans l'armée. À ma grand-mère Jocelyne et à Daniel. À tata Val et tonton Ben, à mon parrain JM, à Pierre, Julien, Marion, Anna et Philippe.

À Océane, sans qui cette thèse aurait été écrite bien plus rapidement. #12.

## Table des matières

I.	Introduction.....	23
1)	Généralités sur le cancer bronchique.....	23
2)	Cancérogénèse .....	38
3)	Le récepteur MET .....	47
4)	Objectifs.....	56
II.	Matériels et méthodes .....	57
1)	Design de l'étude.....	57
2)	Critères de jugement.....	57
3)	Population .....	57
4)	Variables .....	58
5)	Source des données .....	59
6)	Considérations éthiques et réglementaires .....	59
7)	Analyse statistique des données .....	60
8)	Centres participants .....	60
III.	Résultats .....	62
1)	Caractéristiques cliniques.....	64
2)	Caractéristiques de la maladie .....	68
3)	Données anatomopathologiques. ....	69
4)	Expression de PDL1 .....	70
5)	Données de biologie moléculaire.....	72
6)	Prise en charge .....	76
7)	Survie sans progression.....	78
8)	Survie globale .....	79
IV.	Discussion .....	82
1)	Rôle des mutations du domaine kinase de MET dans la cancérogénèse.....	82
2)	Les thérapies ciblées pour les patients mutés dans le domaine kinase de MET .....	92
3)	Résistance aux ITK de MET .....	101
4)	MET et immunothérapie .....	106
5)	Forces, limites et perspectives de cette étude.....	108
V.	Conclusion .....	109
VI.	Annexes .....	111
VII.	Bibliographie.....	123
VIII.	Abréviations.....	129

## Table des annexes

annexe 1: Conclusions signées par le Professeur Jean Sibila .....	111
annexe 2: Méthodes d'analyse moléculaire.....	112
annexe 3: Note d'information et de non opposition delivrée au patient .....	114
annexe 4: Convention de recherche signée par les centres participants.....	116

## Table des illustrations

Figure 1: estimation du nombre de nouveaux cancers dans le monde en 2020.....	23
Figure 2: estimation du nombre de décès par cancer dans le monde en 2020 .....	24
Figure 3: Top des cancers les plus incidents dans chaque pays tout âge et sexe confondus, en 2020. pays en bleu: pays où le cancer du poumon est le plus incident des cancers.....	25
Figure 4: Top des cancers les plus mortels dans chaque pays à travers le monde..	25
Figure 5: taux d'incidence du cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes selon les régions du monde. ....	26
Figure 6: Incidence des cancers chez l'homme en France en 2020.....	28
Figure 7: Incidence des cancers chez la femme en France en 2020. ....	29
Figure 8: Nombre de décès par cancer en France en 2020, tout âge et sexe confondus.....	30
Figure 9: propriétés des cellules cancéreuses selon Hanahan et Weinberg. ....	39
Figure 10: Nouvelles propriétés essentielles au développement des cellules cancéreuses .....	39
Figure 11: prévalence des mutations somatiques selon chaque type de cancer. ....	41

Figure 12: Fréquence des altérations moléculaires dans 6 gènes.....	44
Figure 13 : Structure du gène MET avec représentation schématique des 21 exons du gène.....	47
Figure 14 : Schéma représentatif du récepteur MET.....	49
Figure 15: Sequence d'acides aminés de MET.....	50
Figure 16: Représentation schématique de la voie de signalisation MET-HGF.....	52
Figure 17: Diagramme de Flux.....	63
Figure 18: Répartition des patients par centre.....	63
Figure 19: âge des patients au diagnostic, représentation par tranches.....	65
Figure 20: Pourcentage de patients fumeurs, anciens fumeurs et non fumeurs.....	66
Figure 21: Représentation en diagramme de la consommation tabagique en paquets-année.....	67
Figure 22: Performance status (PS) des patients au diagnostic.....	67
Figure 23: Stade initial du cancer évalué au moment du diagnostic.....	68
Figure 24: Nombre de patients ayant des métastases dans chaque site spécifié. ...	69
Figure 25: Site de la biopsie ayant permis d'établir le diagnostic du cancer bronchique.....	70
Figure 26: Taux d'expression de PDL1.....	71
Figure 27: Site du domaine kinase muté (de l'intron 15 à l'exon 19)..	72
Figure 28: Nombre de patients ayant au moins une co-mutation recherchée par le panel NGS.....	74
Figure 29: Nombre de co-mutations retrouvées par le panel NGS.....	75
Figure 30: Incidence des co-mutations recherchées par le panel NGS.....	76
Figure 31: Traitement reçu par les patients en première ligne.....	77

Figure 32: Courbe de survie sans progression chez les patients ayant reçu une première ligne .....	78
Figure 33: Courbe de survie sans progression après un traitement de première ligne chez les patients sous chimiothérapie (courbe bleue) et chez les patients sous immunothérapie seule ou associée à une chimiothérapie (courbe rouge).....	79
Figure 34: Courbe de survie des patients mutés MET kinase. ....	79
Figure 35: Comparaison des courbes de survie globale entre les hommes et les femmes .....	80
Figure 36: Comparaison des courbes de survie entre les patients ayant une co-mutation et les patients n'ayant pas de co-mutation .....	81
Figure 37: Comparaison des courbes de survie globale entre les patients PDL1 positifs et négatifs.....	81
Figure 38: Cas clinique d'une patiente muté MET H1112L.....	87
Figure 39: Représentation 3D du domaine kinase de MET dans sa conformation active.....	93
Figure 40: Représentation 3D du domaine kinase de MET dans sa conformation inactive. ....	94
Figure 41: Résultats de l'essai ACSé Crizotinib. ....	95
Figure 42: Résultats de l'étude geometry. Représentation de la meilleure réponse au capmatinib .....	96
Figure 43: Résultats de l'étude geometry. Représentation de la survie sans progression chez des patients pré-traités et chez des patients naïfs de traitement. .	97
Figure 44: Résultats de l'essai VISION.....	98
Figure 45: Schéma représentatif des ITK - MET classés selon leur spécificité .....	100

Figure 46: Mécanismes de résistance acquise chez 20 patients MET EXON 14 traités par ITK MET.....	103
Figure 47: Mutations secondaires acquises sous ITK-MET.....	104
Figure 48: Sensibilité des différents inhibiteurs de MET sur des cellules MET exon 14 ayant acquis une mutation de résistance dans le domaine kinase de MET. ....	105
Tableau 1: Classification anatomopathologique des tumeurs thoraciques .....	31
Tableau 2: Classification TNM 8eme edition .....	34
Tableau 3: Stades TNM selon la 8eme édition de l'IASLC.....	35
Tableau 4: PANEL NGS Tumeurs solides.....	46
Tableau 5: Performance Status évalué par l'échelle de l'ECOG .....	59
Tableau 6: Caractéristiques des patients.....	64
Tableau 7: Taux d'expression de PDL1.....	71
Tableau 8: Liste des mutations du domaine tyrosine kinase de met retrouvées chez les patients .....	73
Tableau 9: Statut PDL1, mis en regard des résultats de l'étude immunotarget .....	107

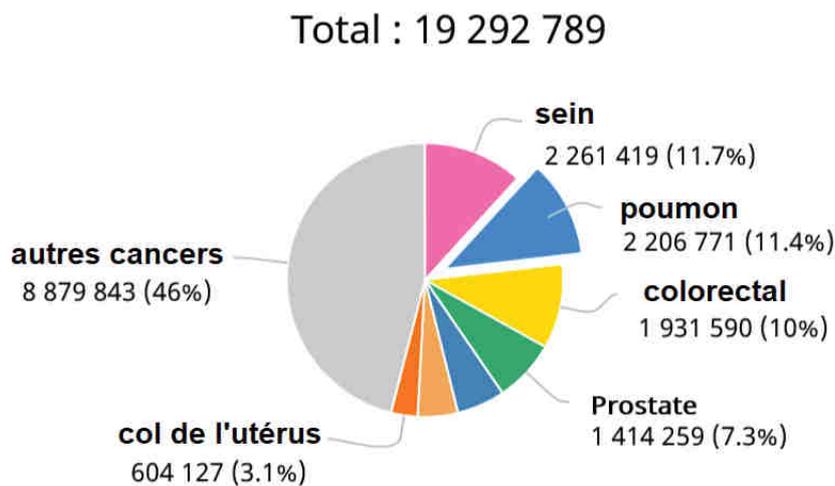
## I. Introduction

### 1) Généralités sur le cancer bronchique

#### 1. Epidémiologie des cancers bronchiques

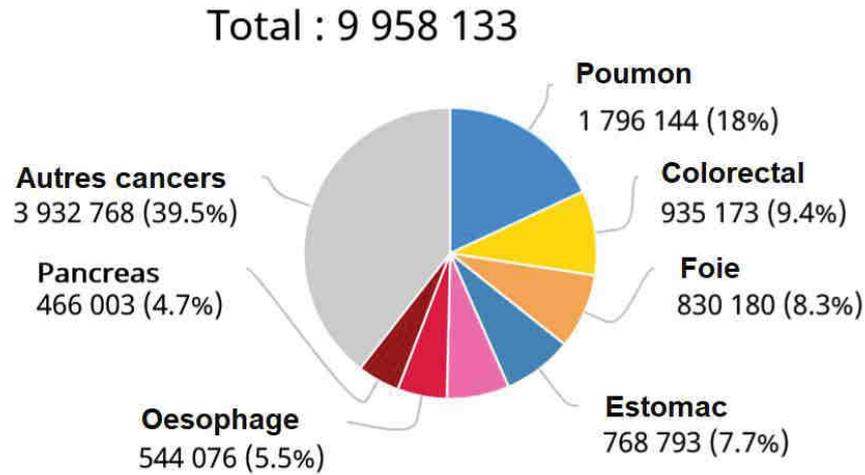
##### i Le cancer du poumon dans le monde

En 2020, selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (en anglais International Agency for Research on Cancer (IARC) ), plus de 2,206 millions de nouveaux cancers du poumon ont été diagnostiqués dans le monde. Le cancer du poumon est ainsi le deuxième cancer incident le plus fréquent (11,4%), après le cancer du sein (11,7%) (Figure 1). La même année, 1,769 millions d'individus sont décédés d'un cancer du poumon, faisant du cancer du poumon la première cause de décès par cancer dans le monde (18% de l'ensemble des décès par cancer) (Figure 2).



Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
 © International Agency for Research on Cancer 2021

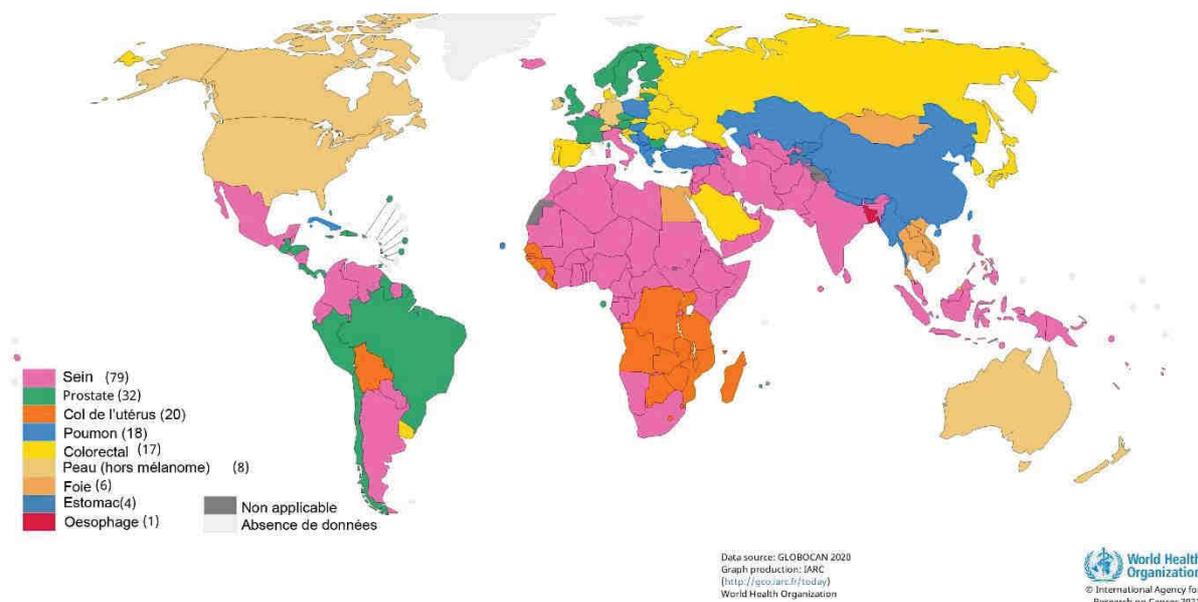
**FIGURE 1: ESTIMATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CANCERS DANS LE MONDE EN 2020, TOUT ÂGE ET SEXE CONFONDUS. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**



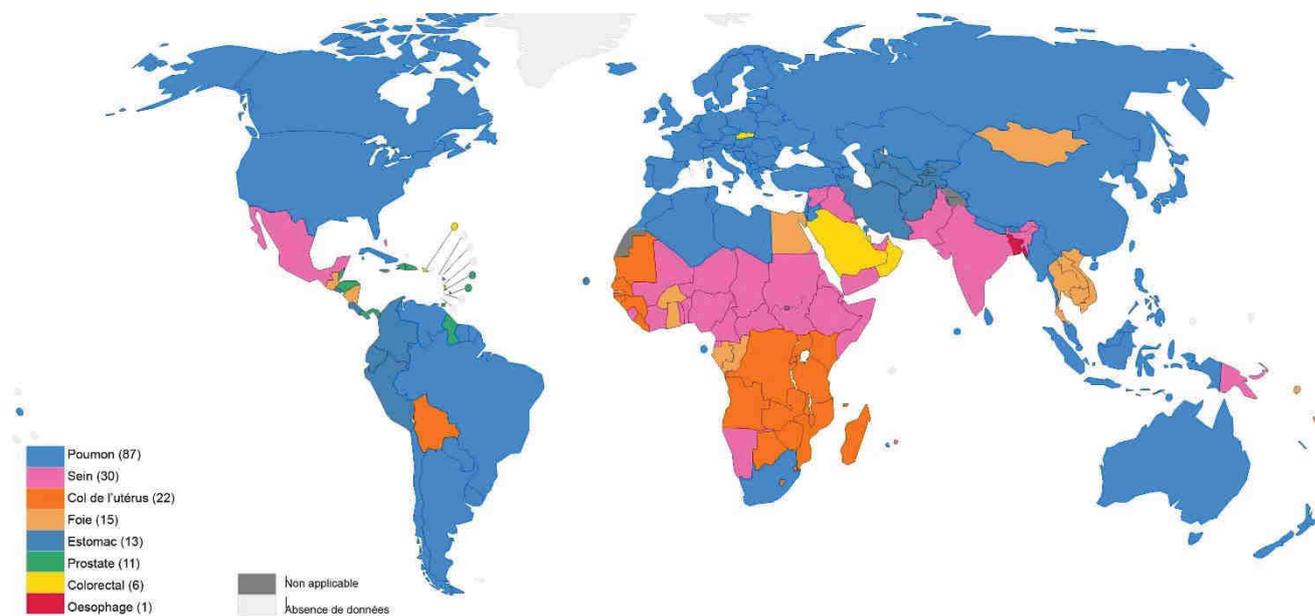
Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
 © International Agency for Research on Cancer 2021

**FIGURE 2: ESTIMATION DU NOMBRE DE DÉCÈS PAR CANCER DANS LE MONDE EN 2020, TOUT ÂGE ET SEXE CONFONDUS. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**

Tout âge et sexe confondus, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans 18 pays à travers le monde (Figure 3). Il représente la première cause de décès par cancer dans 87 pays (Figure 4).

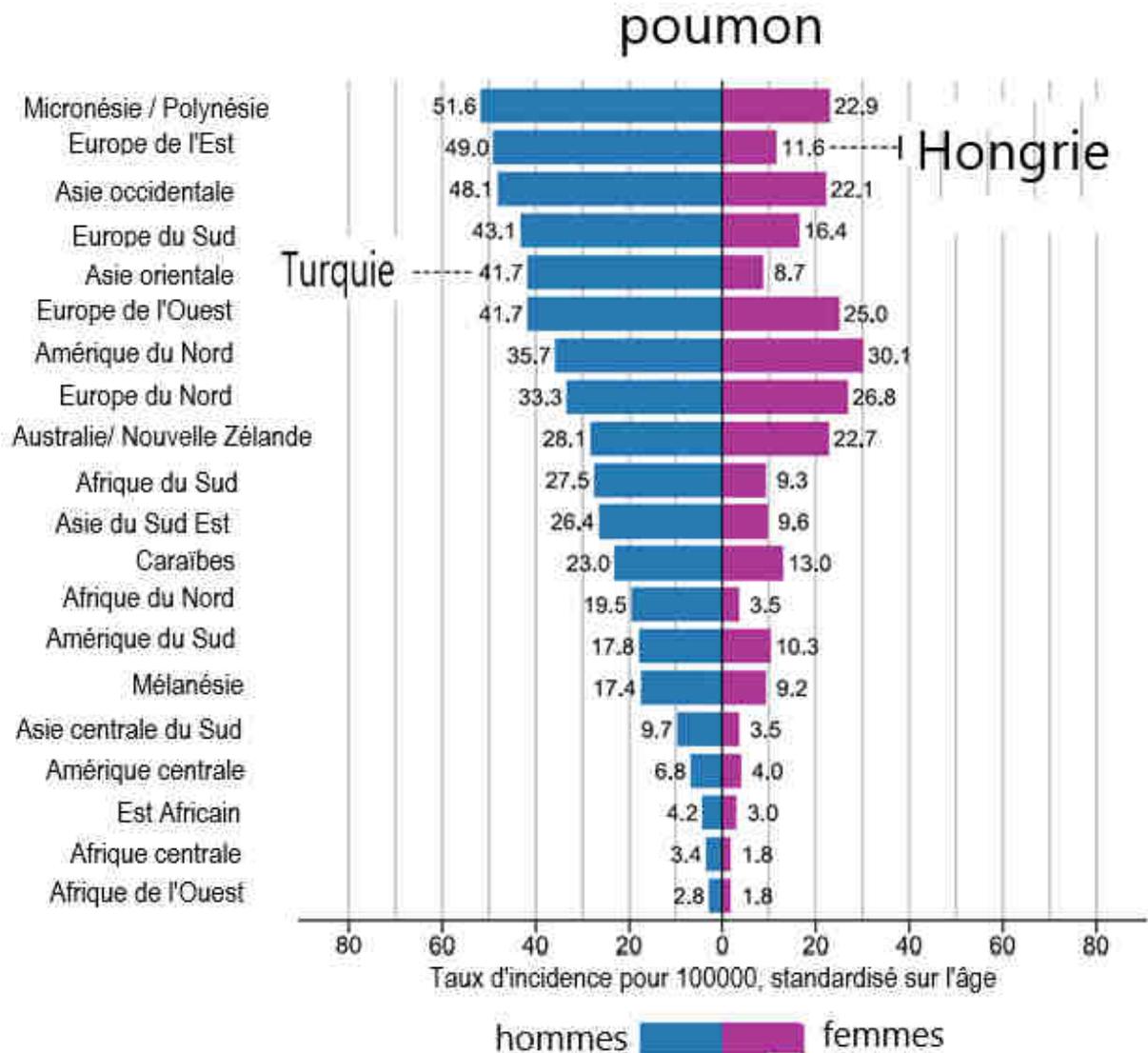


**FIGURE 3: TOP DES CANCERS LES PLUS INCIDENTS DANS CHAQUE PAYS TOUT ÂGE ET SEXE CONFONDUS, EN 2020. PAYS EN BLEU: PAYS OÙ LE CANCER DU POUMON EST LE PLUS INCIDENT DES CANCERS. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**



**FIGURE 4: TOP DES CANCERS LES PLUS MORTELS DANS CHAQUE PAYS À TRAVERS LE MONDE, TOUT AGE ET SEXE CONFONDUS, EN 2020. PAYS EN BLEU: PAYS OÙ LE CANCER DU POUMON EST LA PREMIÈRE CAUSE DE DÉCÈS PAR CANCER. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**

Chez les hommes, le taux d'incidence le plus élevé s'observe en Micronésie/Polynésie, en Europe de l'Est, en Asie occidentale, en Europe du Sud, et en Asie orientale (Figure 5).



**FIGURE 5: TAUX D'INCIDENCE DU CANCER DU POUMON CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES SELON LES RÉGIONS DU MONDE, STANDARDISÉ SUR L'ÂGE, POUR 100000 HABITANTS. EN BLEU: TAUX D'INCIDENCE CHEZ LES HOMMES. EN ROSE: TAUX D'INCIDENCE CHEZ LES FEMMES. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**

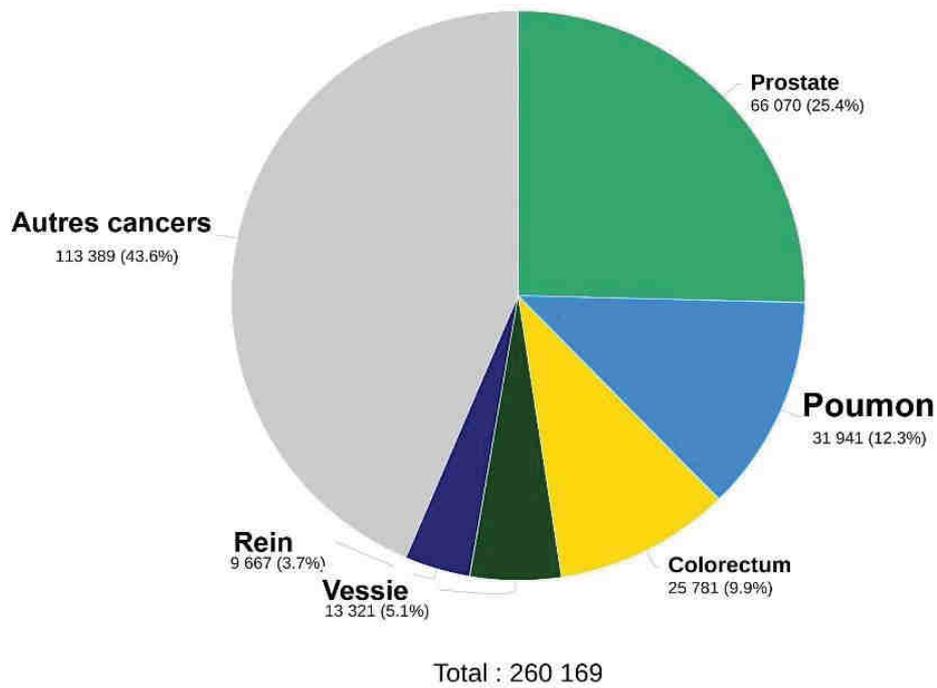
Chez les femmes, le taux d'incidence le plus élevé est retrouvé en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest, en Micronésie/Polynésie, et en Australie/Nouvelle Zélande, avec la Hongrie comme étant le pays avec le taux de

mortalité spécifique par cancer du poumon le plus élevé parmi les cancers. Le taux d'incidence chez les femmes est aussi élevé en Asie de l'Est, reflétant une forte augmentation du cancer du poumon chez les chinoises, qui serait corrélé à une importante pollution atmosphérique et à une exposition à des agents inhalés comme ceux générés par la combustion du fuel domestique pour cuisiner et se chauffer, étant donné la faible proportion de tabagisme dans cette population. Les variations d'incidence du cancer du poumon entre les pays reflètent l'évolution de la consommation tabagique, avec une tendance à la décroissance de l'incidence du cancer chez les hommes, chez qui le pic d'exposition tabagique a été dépassé, alors que chez les femmes le pic d'exposition n'est pas encore atteint et on observe une augmentation d'incidence du cancer du poumon dans la plupart des pays. Dans quelques pays comme aux Etats Unis ou en Suisse, une stabilisation voir une légère décroissance de l'incidence semble s'amorcer.

## ii Le cancer du poumon en France

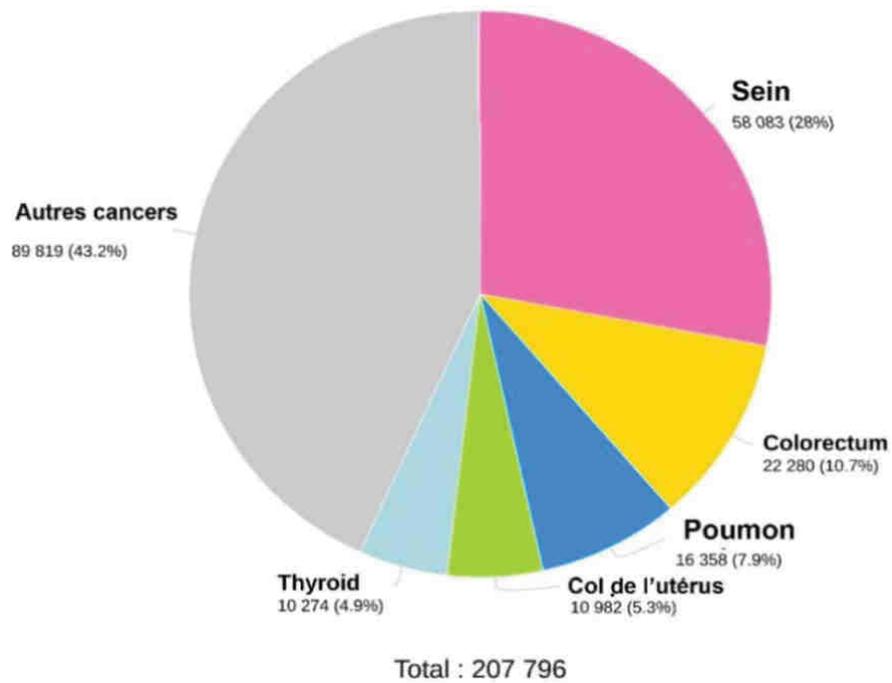
En France, en 2020, 48299 nouveaux cancers du poumon ont été diagnostiqués, soit 10,3% de l'ensemble des nouveaux cancers tout âge et sexe confondus. Il apparait comme étant le 3ème cancer le plus fréquent en termes d'incidence, après le cancer de la prostate (14,1%) et le cancer du sein (12,4%).

Chez l'homme, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent, après le cancer de la prostate (Figure 6).



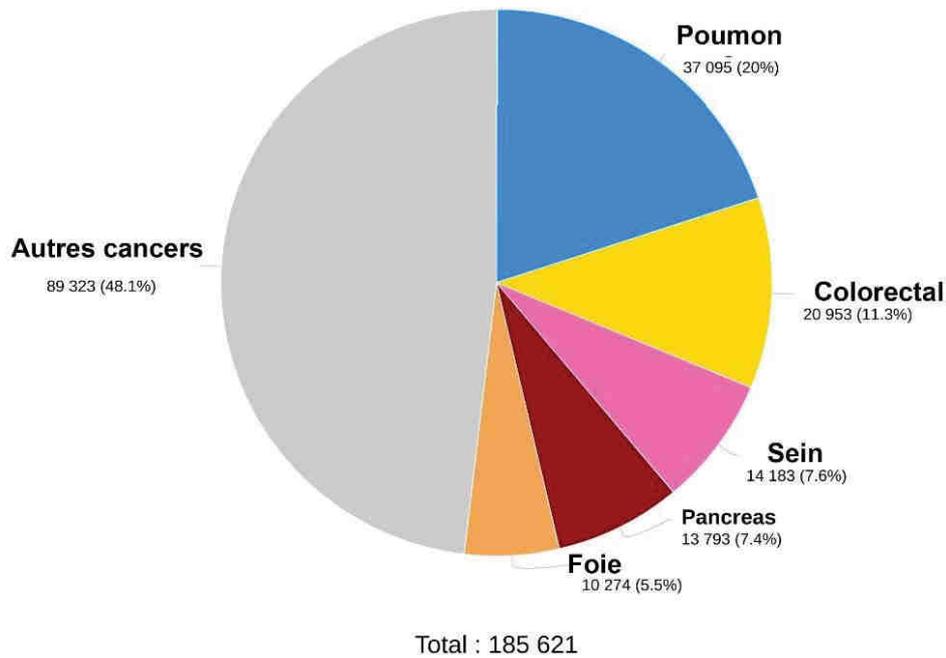
**FIGURE 6: INCIDENCE DES CANCERS CHEZ L'HOMME EN FRANCE EN 2020. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY**  
[HTTP://GCO.IARC.FR.](http://gco.iarc.fr)

Chez la femme, avec 16358 nouveaux cas en 2020, il est le 3ème cancer le plus fréquent, après le cancer du sein et le cancer du côlon (Figure 7).



**FIGURE 7: INCIDENCE DES CANCERS CHEZ LA FEMME EN FRANCE EN 2020.** ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).

En France en 2020, le cancer du poumon est le plus meurtrier de tous les cancers avec 37095 décès, soit 20% de tous les décès par cancer, tout âge et sexe confondus (Figure 8)



**FIGURE 8: NOMBRE DE DÉCÈS PAR CANCER EN FRANCE EN 2020, TOUT ÂGE ET SEXE CONFONDUS. ISSU DU GLOBAL CANCER OBSERVATORY [HTTP://GCO.IARC.FR](http://gco.iarc.fr).**

## 2. Anatomopathologie

Les tumeurs thoraciques sont classées en différents types histologiques, décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La dernière classification publiée en 2015 (1) est basée sur les données morphologiques, mais prend également en compte les données de l'immunohistochimie et de biologie moléculaire. Cette classification distingue les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les tumeurs neuroendocrines (dont les cancers bronchiques à petites cellules CBPC), les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes adénoquameux, les carcinomes pléomorphes, les carcinosarcomes, les blastomes pulmonaires, les carcinomes à cellules géantes, et les autres carcinomes inclassables Tableau 1.

Morphologiquement, une architecture tumorale glandulaire est en faveur d'un

adénocarcinome, alors que des amas cellulaires de grande taille avec kératinisation sont en faveur d'un carcinome épidermoïde. L'immunohistochimie permet d'orienter le diagnostic anatomopathologique lorsque la morphologie est équivoque et qu'il n'y a pas de différenciation évidente. Les adénocarcinomes expriment classiquement le TTF1 et la NapsinA, les épidermoïdes la p40 et la p63, et les cancers à petites cellules la synaptophysine, la chromogranine A et le CD56. Cette classification a plusieurs intérêts : d'une part elle permet d'établir des entités aux pronostics différents (les cancers à petites cellules étant plus agressifs que les cancers non à petites cellules), d'autre part elle permet de guider le choix du traitement, notamment des chimiothérapies.

**TABLEAU 1: CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS THORACIQUES PUBLIÉE PAR L'OMS EN 2015**

<b>Types et sous-types histologiques</b>	<b>Code ICDO</b>
<b>TUMEURS EPITHELIALES</b>	
<b>Adénocarcinome</b>	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire †	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome foetal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
<b>Carcinome malpighien (ou épidermoïde)</b>	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2

<b>Tumeurs neuroendocrines</b>	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	8012/3
<b>Carcinomes adénosquameux</b>	8560/3
<b>Carcinomes sarcomatoïdes</b>	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
<b>Autres carcinomes et carcinomes inclassés</b>	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3
<b>Tumeurs de type glandes salivaires</b>	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0
<b>Papillomes</b>	
Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0
<b>Adénomes</b>	
Pneumocytome séroissant †	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0
<b>Tumeurs mésoenchymateuses</b>	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes †	
Lymphangioliéiomyomatose	9174/1
PECome bénin †	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin †	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3

### 3. La classification TNM

La classification TNM de la maladie, le score de performance (PS) du patient et la perte de poids sont 3 facteurs pronostiques indépendants à documenter avant tout traitement.

En 2017, la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM du cancer du poumon a été publiée par l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC ) (2) (Tableau 2). Elle permet, sur la base des données de l'imagerie, de la chirurgie et de l'anatomopathologie, de classer les cancers en fonction du volume de la tumeur (T) et de l'envahissement ganglionnaire (N) ou de la présence de métastases (M). Cette classification s'applique aux cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et aux cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).

TABLEAU 2: CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION

Classification TNM	
TX	Tumeur primitive non connue ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche) T1a(mi) : adénocarcinome minimalement invasif T1a : tumeur ≤ 1 cm T1b : tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm T1c : tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes(1) : atteinte de la bronche souche sans envahissement de la carène, invasion de la plèvre viscérale, présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare T2a : tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm T2b : tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et inférieure à 7 cm ou associée à un nodule tumoral distinct situé dans le même lobe ou ayant l'un des éléments suivants : atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet) atteinte du nerf phrénique atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un nodule tumoral dans un autre lobe du poumon atteint, ou envahissant l'une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène
NX	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
MX	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance : M1a : nodule(s) tumoral distinct dans le poumon controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin M1b : une seule métastase à distance dans un seul site M1c : plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

La classification TNM actuelle se décline en 4 stades (I à IV) . Cette classification permet de standardiser l'extension de la tumeur pulmonaire (Tableau 3).

**TABLEAU 3: STADES TNM SELON LA 8EME ÉDITION DE L'IASLC.**

Stades						
	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

#### 4. Facteurs de risque

##### i Le tabagisme

La consommation de tabac est le principal facteur de risque de développer un cancer du poumon, elle est retrouvée dans environ 80% des cas de cancer bronchique. Les non-fumeurs désignent les personnes qui ont fumé moins de 100 cigarettes au cours de leur vie. Les fumeurs sont divisés en fumeurs actifs, dont la consommation tabagique est en cours ou qui ont stoppé leur consommation depuis moins d'un an, et les tabagiques sevrés, qui ont stoppé leur consommation tabagique depuis plus d'un an (3). Les petits fumeurs sont définis par une consommation évaluée à moins de 5 paquets années. Cependant il n'existe pas de seuil de consommation tabagique

défini comme étant associé à une augmentation du risque de développer un cancer du poumon. Le risque de développer un cancer du poumon est environ 7 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (4). Cependant l'association est plus forte pour les cancers à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes que pour les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules (5).

## ii Autres facteurs de risque

D'après l'OMS, environ 25% des cancers du poumon dans le monde ne sont pas attribués à la consommation de tabac. Ce pourcentage serait plus proche de 10 – 15% dans les pays occidentaux. Le cancer du poumon non lié au tabac est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Le cancer à petites cellules est très rare chez les non-fumeurs. Dans les CBNPC du non-fumeur, le sous-type le plus fréquent est l'adénocarcinome (6). Il semblerait que les patients soient plus jeunes et que les mutations comme celle de l'EGFR ou les réarrangements de EML4-ALK soient plus fréquents que chez les patients fumeurs. A contrario, les mutations KRAS seraient moins fréquentes chez les non-fumeurs.

Outre le tabagisme actif, d'autres facteurs de risque indépendants ont été mis en évidence.

Le tabagisme passif augmente le risque de cancer du poumon et serait responsable d'environ 23% des cancers du poumon chez les patients non-fumeurs exposés passivement pendant plus de 30 ans (7). Une relation dose-réponse a été mise en évidence dans les études, avec un risque plus important de développer un cancer du poumon lorsque la durée du tabagisme passif augmentait.

Les expositions professionnelles sont un autre facteur de risque identifié, avec un surrisque de développer un cancer du poumon chez les individus exposés à

l'amiante, à la silice, au radon, aux métaux lourds et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques.

Le radon est un gaz radioactif issu de la dégradation de l'uranium terrestre, qui a été reconnu comme carcinogène par l'IARC depuis 1988 suite à la mise en évidence d'un surrisque de cancer du poumon chez les mineurs de fond exposés. Il est le deuxième facteur de risque identifié de développer un cancer du poumon, représentant environ 10% des cas (8). En France, il serait responsable de 2199 décès par cancer du poumon par an chez les hommes et 725 chez les femmes. Le pourcentage total de cancers du poumon attribuables au radon est estimé à environ 9,6% (9).

L'exposition à l'amiante augmente le risque de développer un cancer du poumon par 5 (10). Les autres expositions professionnelles associées à un surrisque de cancer du poumon incluent notamment l'arsenic, le chromium et les radiations ionisantes.

Les fumées de carburants domestiques utilisés pour la cuisine ou le chauffage des habitations, surtout dans les régions rurales, sont un autre risque de développer un cancer du poumon.

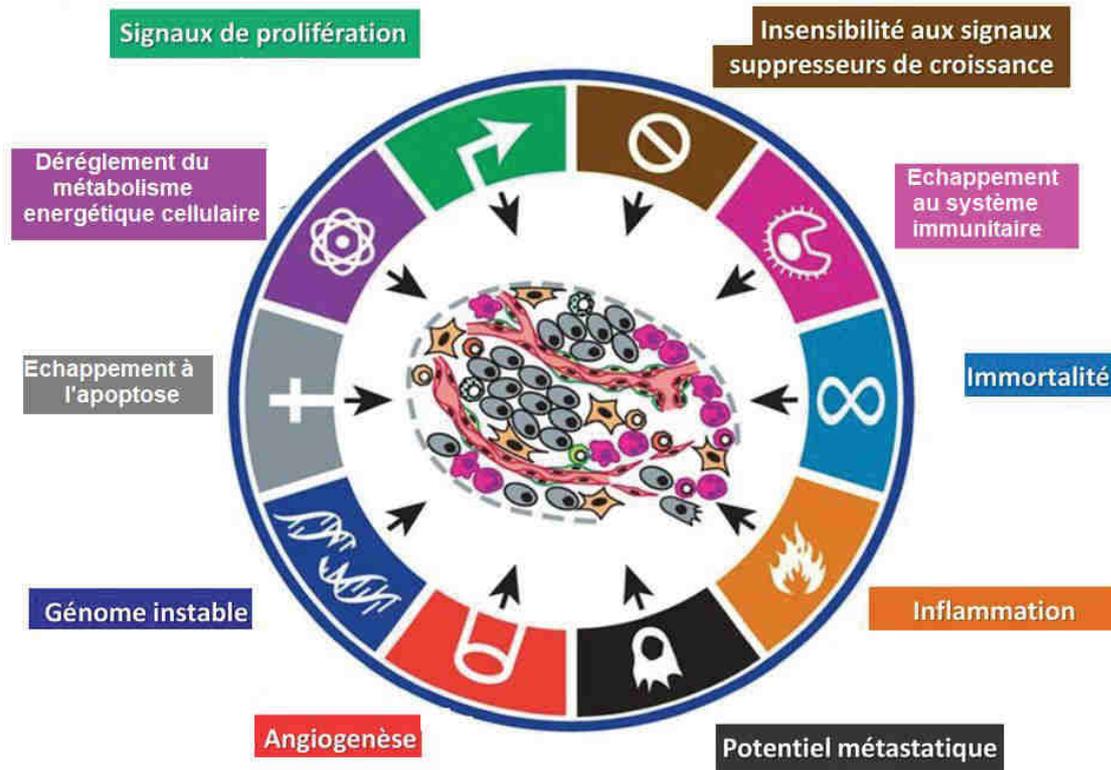
En 2013, l'IARC a classé la pollution atmosphérique et les particules fines dans l'air ambiant comme carcinogènes certains pour le cancer du poumon. La proportion globale de décès par cancer du poumon attribuable aux particules fines (PM2.5) de la pollution atmosphérique était de 14% en 2017, allant de 4,7% aux Etats Unis, à 20,5% en Chine. (11) Une exposition de longue durée à 10µg/m<sup>3</sup> de PM2.5 est associée à un surrisque de cancer du poumon allant de 7 à 20%. (12)

Les infections, telle la tuberculose pulmonaire, l'infection par le VIH, l'HPV ou l'*Helicobacter Pylori* ont été associées à un surrisque de développer un cancer du poumon (13).

## 2) Cancérogénèse

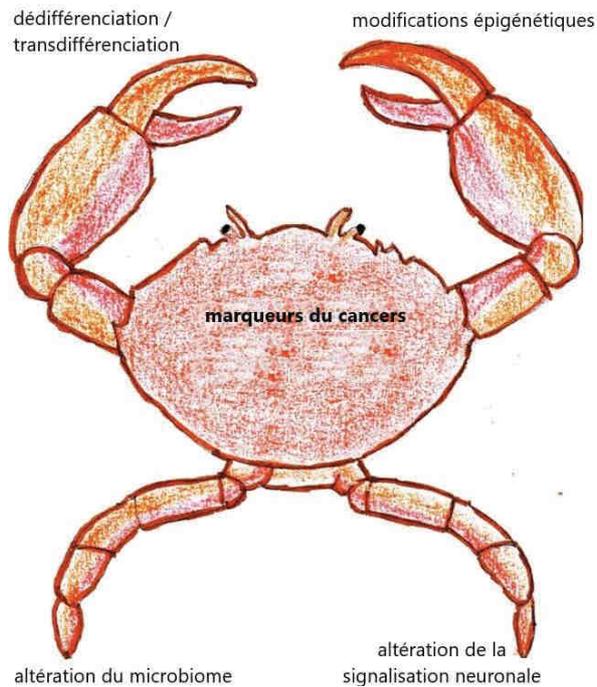
En 2000, Hanahan et Weinberg ont proposé six altérations essentielles de la physiologie des cellules cancéreuses, consécutives à des altérations génomiques, qui conduisent à la croissance néoplasique : l'indépendance aux facteurs de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, l'échappement à l'apoptose, le potentiel de réplication illimité, l'angiogénèse soutenue, et la propriété d'invasion tissulaire et de métastase (14). Les auteurs ont implémenté ces caractéristiques par 2 nouvelles propriétés en 2011 : la capacité d'échappement au système immunitaire, et la dérégulation du métabolisme énergétique. De plus les concepts d'instabilité du génome avec survenue de mutations et un état pro-inflammatoire tumoral ont été avancés comme des caractéristiques favorisant la survenue de ces propriétés cancéreuses (15) (Figure 9).

Enfin, 4 nouvelles propriétés des cellules cancéreuses ont été proposées par Senga et Grose en 2021 : la capacité des cellules à se différencier, les modifications épigénétiques qui peuvent moduler l'expression des gènes, le rôle des microorganismes et l'altération de la signalisation neuronale (16) (Figure 10).



Adapté de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.

**FIGURE 9: PROPRIÉTÉS DES CELLULES CANCÉREUSES SELON HANAHAN ET WEINBERG, DÉCRITES EN 2000 ET IMPLÉMENTÉES EN 2011.**



**FIGURE 10: NOUVELLES PROPRIÉTÉS ESSENTIELLES AU DÉVELOPPEMENT DES CELLULES CANCÉREUSES SELON SENGU ET GROSE EN 2021**

## 1. L'échappement au système immunitaire

La propriété des cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire a été bien décrite. Les premiers travaux, dans des cas de cancers colorectaux, ont montré une augmentation des lymphocytes T helpers et une décroissance des lymphocytes T effecteurs au sein du microenvironnement tumoral parallèlement à l'avancée en stade du cancer (17). Ce phénomène d'échappement au système immunitaire a également été mis en évidence dans le cancer du poumon. Dans le cancer épidermoïde, il a été démontré que l'échappement au système immunitaire survenait tôt dans le processus de cancérogénèse, et qu'on pouvait observer une modulation du système immunitaire dès les stades pré-invasifs (18).

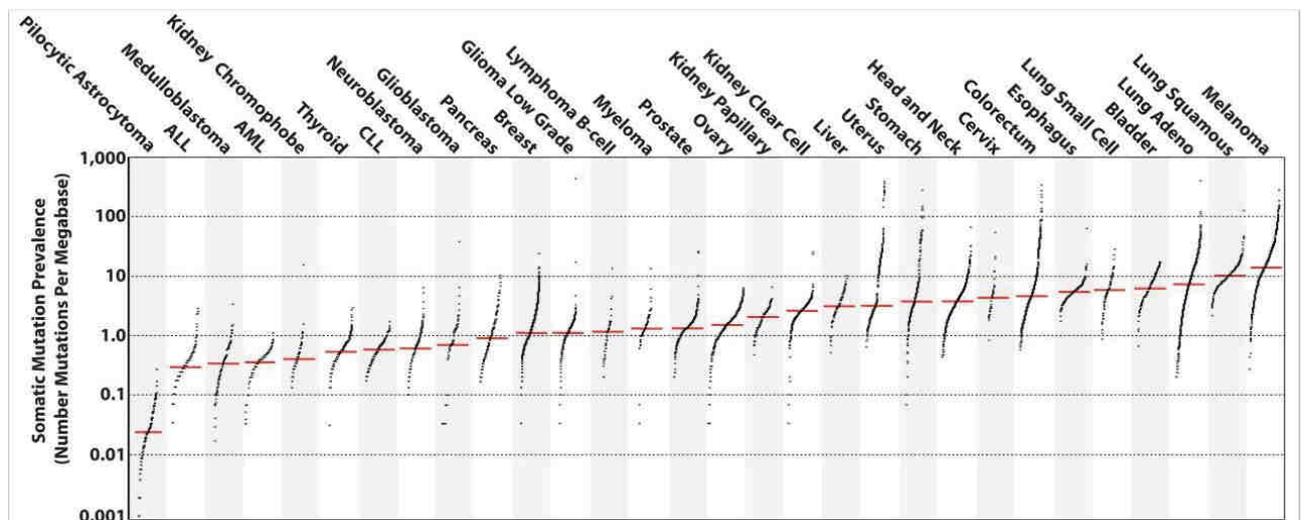
Cette caractéristique des cellules cancéreuses a conduit au développement de l'immunothérapie. En effet les cellules tumorales sont capables d'exprimer une protéine, le PDL-1 (Programmed cell Death Ligand 1), qui est le ligand des récepteurs PD1 et B7-1 exprimés à la surface des lymphocytes T. La liaison du PDL1 sur ces récepteurs conduit à l'inactivation des lymphocytes T, permettant aux cellules tumorales d'échapper au système immunitaire.

La mise en évidence de ce mécanisme d'échappement a permis le développement de l'immunothérapie, avec le développement d'anticorps dirigés contre le PD1 ou le PDL1, afin d'empêcher l'inactivation des lymphocytes T qui deviennent ainsi capables de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales. Les études qui ont permis le développement de l'immunothérapie ont montré une différence de réponse selon le niveau d'expression du PDL1 par la tumeur. Le pembrolizumab (anticorps anti - PD1) est actuellement le standard en monothérapie chez les personnes dont le niveau d'expression de PDL1 est supérieur à 50%, et est utilisé en association avec

une chimiothérapie lorsque le niveau d'expression de PDL1 est inférieur à 50%. Le niveau d'expression de PDL1 par la tumeur est ainsi systématiquement déterminé pour tous les stades localement avancés non éligibles à un traitement localisé, et pour tous les patients métastatiques.

## 2. Instabilité génomique

Les anomalies génétiques sont très fréquentes dans les cancers bronchiques. Dans une étude publiée en 2013, l'analyse des mutations dans tout type de cancer a montré que les cancers broncho-pulmonaires faisaient partie des cancers comportant le plus de mutations génétiques, derrière le mélanome (19) (Figure 11). Cette forte charge mutationnelle est la conséquence des expositions retrouvées dans ces cancers (exposition au tabac pour le cancer du poumon, exposition aux UVs pour le mélanome).



**FIGURE 11: PRÉVALENCE DES MUTATIONS SOMATIQUES SELON CHAQUE TYPE DE CANCER. ISSU DE ALEXANDROV LB, NIK-ZAINAL S, ET AL. SIGNATURES OF MUTATIONAL PROCESSES IN HUMAN CANCER. NATURE. 22 AOÛT 2013;500(7463):415-21**

Les altérations génomiques qui mènent à l'acquisition des propriétés cancéreuses ont été décrites depuis plusieurs décennies grâce à l'amélioration des techniques de

biologie moléculaire et de séquençage du génome. Une cellule tumorale contient fréquemment des mutations dans de nombreux gènes. La cancérogénèse est modélisée comme un processus multi-étapes, qui résulte de l'acquisition progressive de mutations activatrices dans des gènes promouvant la croissance tumorale (appelés oncogènes), et de mutations inactivatrices dans des gènes inhibiteurs de cette croissance (gènes suppresseurs de tumeurs) (20).

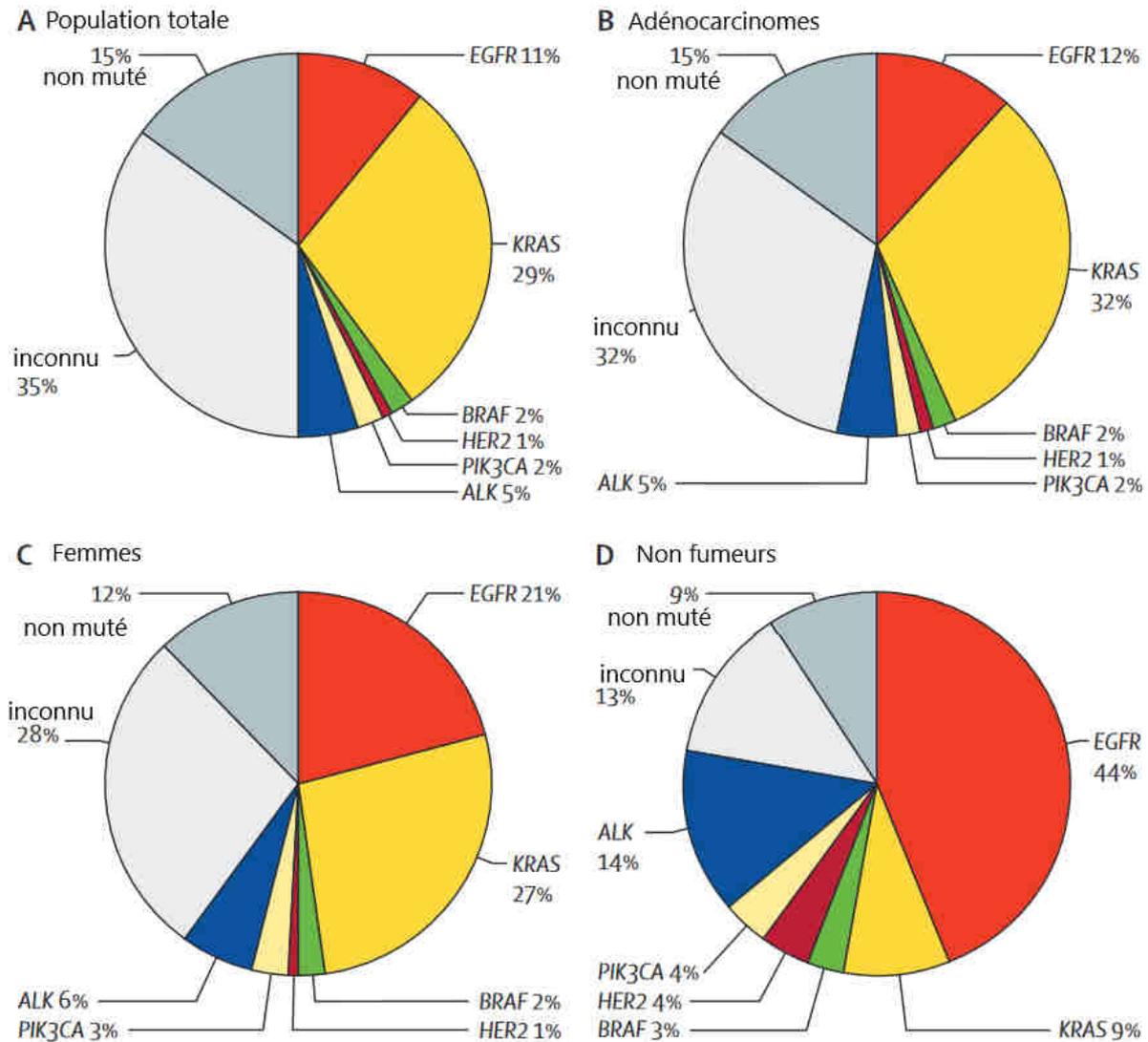
#### i Concept d'addiction oncogénique

L'addiction oncogénique se définit comme étant la dépendance de la cellule tumorale à l'activation ou à la surexpression d'un oncogène pour maintenir son phénotype malin en termes de prolifération, de survie et d'invasion. L'inhibition de cet oncogène induit une restauration partielle des propriétés normales de la cellule. Le terme de « driver oncogénique » est employé pour désigner ces oncogènes. Ces gènes codent notamment pour des acteurs des voies de signalisation, tels que les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs) ou des protéines situées plus en aval des cascades de signalisation. L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase peut résulter d'altérations génomiques variées, comme des mutations ponctuelles, des translocations chromosomiques ou des amplifications géniques, dont la conséquence est d'induire une activation constitutive du récepteur, qui devient ainsi indépendant d'une activation par son ligand.

La découverte de ces drivers oncogéniques a permis le développement de thérapies ciblées, qui ont pour but d'inhiber les récepteurs activés constitutionnellement ou de bloquer les voies de signalisation situées en aval du récepteur muté. Ainsi les inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase (ITKs) ont permis de révolutionner la prise en charge et le pronostic de nombreux cancers.

Dans les CBNPC, différents drivers oncogéniques ont été mis en évidence. L'étude *biomarqueurs France* menée par l'Institut Français de Cancérologie Thoracique (IFCT) en 2013, a mené une analyse moléculaire sur 17664 patients atteints d'un CBNPC avancé, et a permis de détecter au moins une altération moléculaire potentiellement ciblable dans quasiment 50% des analyses, avec un impact sur le choix du traitement pour 51% des patients (21) (Figure 12).

Le traitement du cancer du poumon a ainsi pu être révolutionné grâce à la découverte de mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et des réarrangements du gène « anaplastic lymphoma kinase » (ALK), qui représentent des cibles thérapeutiques et qui ont permis l'avènement des thérapies ciblées. Ainsi, l'erlotinib est l'un des premiers inhibiteurs de l'EGFR à avoir été développé, permettant d'améliorer significativement la survie des patients mutés EGFR (22).



**FIGURE 12.: FRÉQUENCE DES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES DANS 6 GÈNES, SUR 18679 ÉCHANTILLONS ANALYSÉS. (A) POPULATION TOTALE, (B) ADÉNOCARCINOMES, (C) FEMMES, (D) NON-FUMEURS. ISSU DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE BIOMARQUEURS FRANCE DE L'IFCT PUBLIÉE EN 2016 (21).**

La recherche des mutations a conduit au développement d'un séquençage systématique et standardisé de tout un panel de gènes fréquemment retrouvés mutés dans le cancer broncho pulmonaire : le panel NGS (Next Generation Sequencing). Le panel NGS est demandé lors de la découverte d'un adénocarcinome pulmonaire au stade localement avancé ou métastatique éligible à un traitement systémique mais aussi chez tout patient non-fumeur atteint d'un carcinome épidermoïde.

En 2018, selon l'Institut National du Cancer (INCA), le panel NGS a été recherché chez 20860 patients atteints d'un cancer du poumon, au sein des 28 plateformes de biologie moléculaire réparties sur le territoire (23).

L'intérêt de mettre en évidence ces mutations est à la fois thérapeutique (les thérapies ciblées étant plus efficaces et mieux tolérées que les chimiothérapies standard à base de sels de platine), et pronostique (certaines mutations n'ont pas d'inhibiteur disponible et sont associées à un plus mauvais pronostic). Seize gènes font actuellement partie du panel NGS tumeurs solides publié par l'INCA (Tableau 4).

Le gène MET fait partie des seize gènes balayés par le panel NGS, chez lequel l'exon 2 et les exons 14 (de c.2942-63 en 5' à c.3082+20 en 34) à 20 sont séquencés.

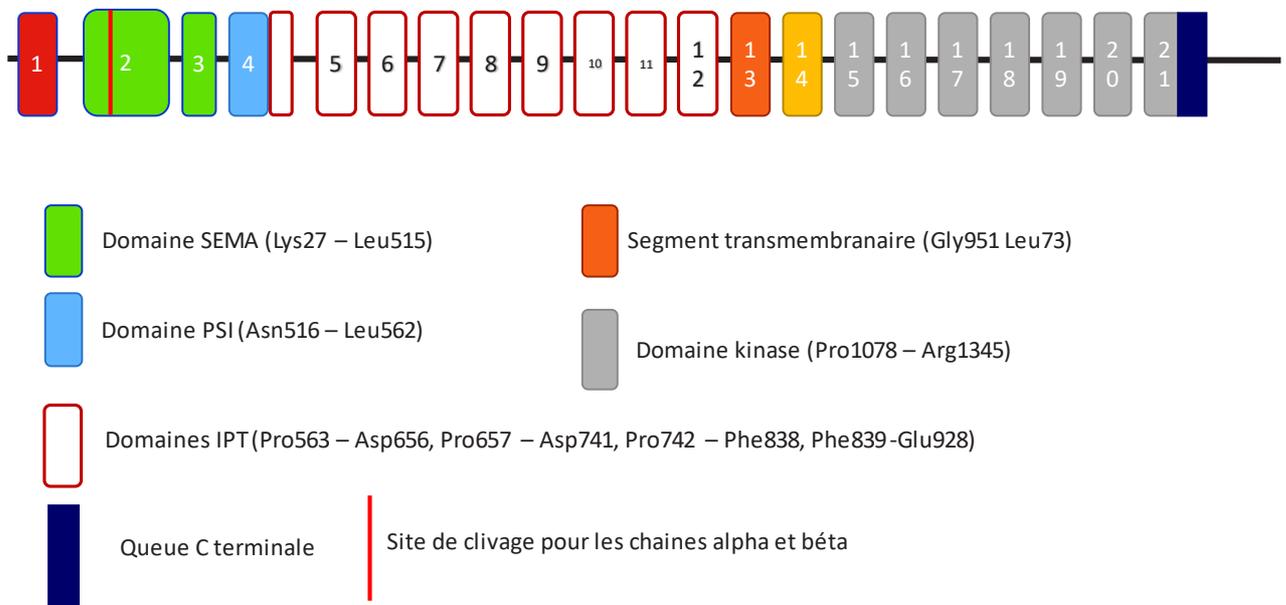
TABLEAU 4: PANEL NGS TUMEURS SOLIDES.

<b>Panel tumeurs solides</b>				
<b>Gène</b>	<b>Exons / <u>hotspots</u></b>	<b>Transcrit de référence</b>	<b>Molécule associée</b>	<b>utilité clinique</b>
AKT1	3	NM_001014431.1	AKT <u>inhibitors</u>	essais cliniques
ALK	23+24+25	NM_004304.1	<u>crizotinib</u> , ALK <u>inhibitors</u>	<u>AcSé</u> , essais cliniques
BRAF	11+15	NM_004333.4	<u>vemurafenib</u> , <u>dabrafenib</u>	AMM
EGFR	18+19+20+21	NM_005228.3	anti EGFR	AMM
ERBB2 (HER2)	20	NM_004448.2	<u>trastuzumab</u> , <u>neratinib</u>	essais cliniques
ERBB4	E452K et R393W	NM_005235.2	<u>Afatinib</u>	essais cliniques
FGFR2	S252, N549, K659	NM_000141.4	FGFR <u>inhibitors</u>	essais cliniques
FGFR3	7+9+14 (R248 à S249 et G370 à Y373)	NM_000142.4	FGFR <u>inhibitors</u>	essais cliniques
HRAS	2+3+4	NM_005343.2	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
KIT	8+9+11+13+17+18	NM_000222.2	<u>imatinib</u>	AMM
KRAS	2+3+4	NM_033360.2	<u>panitumumab</u> et <u>cetuximab</u>	AMM
MAP2K1 (MEK1)	2	NM_002755.3	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
MET	2 + 14 (de c.2942-63 en 5' à c.3082+20 en 34) à 20	NM_001127500.1	<u>crizotinib</u>	<u>AcSé</u>
NRAS	2+3+4	NM_002524.3	<u>panitumumab</u> , MEK inhibitors, BRAF inhibitors	pré-AMM, essais cliniques
PDGFRA	12+14+18	NM_006206.4	<u>imatinib</u>	AMM
PIK3CA	9 + 20	NM_006218.2	PI3K <u>inhibitors</u>	essais cliniques

### 3) Le récepteur MET

#### 1. Structure et fonction

Le gène MET a pour la première fois été identifié en 1984 comme un oncogène de fusion avec le gène TPR (translocated promoter region) sur une lignée cellulaire d'ostéosarcome traitée avec le carcinogène chimique N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (24). Le gène MET est localisé sur le chromosome 7 (7q21-31). Il comporte 21 exons ( Figure 13 ).



**FIGURE 13 : STRUCTURE DU GENE MET AVEC REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES 21 EXONS DU GENE.**

Il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase principalement exprimé à la surface des cellules épithéliales, dont le ligand est l'Hepatocyte Growth Factor (HGF), également dénommé le scatter factor.

Le récepteur MET est un hétérodimère composé d'une sous unité alpha de 50 kDa hautement glycosylée et d'une sous unité bêta transmembranaire de 145 kDa, liées

par un pont disulfide (25) (Figure 14). Le récepteur MET est composé d'un domaine extracellulaire, d'un domaine intracellulaire et d'un domaine transmembranaire. Le domaine extra cellulaire est composé en N terminal d'un domaine semaphorine (SEMA) suivi d'un domaine plexin-semaphorine-integrine (PSI), et de quatre motifs immunoglobuline-plexin-transcription (IPT1-4). Le domaine SEMA contient la poche de liaison au ligand de MET, l'HGF, et est essentiel pour la dimérisation du récepteur et la cascade de phosphorylation qui s'ensuit.

La partie intracellulaire est principalement composée d'un domaine juxta membranaire ; la sérine 975 joue un rôle régulateur négatif dans la voie de signalisation, et le résidu Y1003 interagit avec la protéine casitas B-lineage lymphoma (Cbl) pour conduire à la dégradation du récepteur MET via son ubiquitination (26). Cette partie régulatrice négative du récepteur est codée par l'exon 14 de MET. De plus les résidus Y1234 et Y1235 constituent le domaine catalytique (domaine à activité tyrosine kinase) du récepteur MET, qui est codé par les exons 15 à 20 (27). Le domaine tyrosine kinase s'étend des acides aminés 1078 à 1345 ( Figure 15 ).

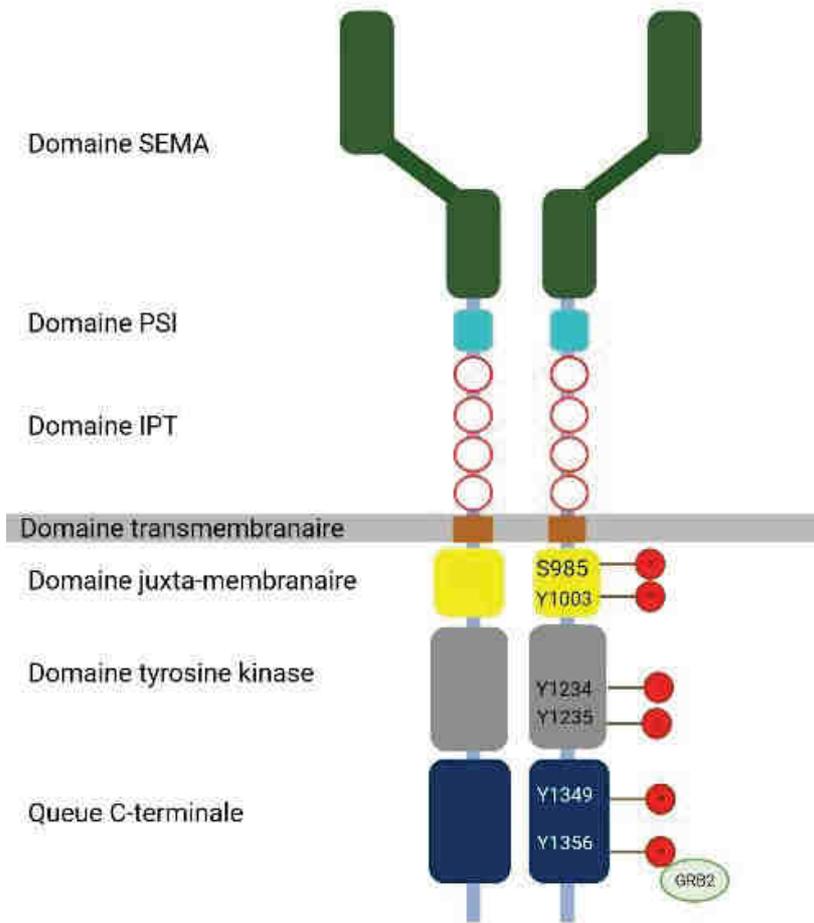


FIGURE 14 : SCHEMA REPRESENTATIF DU REPECTEUR MET.

10	20	30	40	50
MKAPAVLAPG	ILVLLFTLVQ	RSNGECKEAL	AKSEMNVNMK	YQLPNFTAET
60	70	80	90	100
PIQNVILHEH	HIFLGATNYI	YVLNEEDLQK	VAEYKTGPVL	EHPDCFPQCD
110	120	130	140	150
CSSKANLSGG	VWKDNINMAL	VVDTYDDQL	ISCGSVNRGT	CQRHVFPHNH
160	170	180	190	200
TADIQSEVHC	IFSPQIEEPS	QCPDCVVSAL	GAKVLSSVKD	RFINFFVGNT
210	220	230	240	250
INSSYFPDHP	LHSISVRRLK	ETKDGFMFLT	DQSYIDVLPE	FRDSYPIKYV
260	270	280	290	300
HAFESNNFIY	FLTVQRETLT	AQTFHTRIIR	FCSINSLGHS	YMEMPLECIL
310	320	330	340	350
TEKRKRSTK	KEVFNILQAA	YVSKPGAQLA	RQIGASLNDD	ILFGVFAQSK
360	370	380	390	400
PDSAEPMDRS	AMCAFPPIKYV	NDFFNKIVNK	NNVRCLQHFY	GPNHEHCENR
410	420	430	440	450
TLLRNSSGCE	ARRDEYRTEF	TTALQRVDLF	MGQFSEVLLT	SISTFIKGD
460	470	480	490	500
TIANLGTSEG	RFMQVVVSRS	GPSTPHVNFL	LDSHPVSPPEV	IVEHTLNQNG
510	520	530	540	550
YTLVITGKKI	TKIPLNGLGC	RHFQSCSQCL	SAPPFVQCGW	CHDKCVRSEE
560	570	580	590	600
CLSGTWTQQI	CLPAIYKVFP	NSAPLEGGTR	LTICGWDFGF	RRNNKFDLKK
610	620	630	640	650
TRVLLGNESC	TLTLSESTMN	TLKCTVGPAM	NKHFNMSIII	SNGHGTQYS
660	670	680	690	700
TFSYVDPVIT	SISPKYGPMA	GGTLLTLTGN	YLNLSGNSRHI	SIGGKTCTLK
710	720	730	740	750
SVSNSILECY	TPAQTISTEF	AVKLIKIDLAN	RETSIFSIRE	DPIVYEIHPT
760	770	780	790	800
KSFISGGSTI	TGVGKNLNSV	SVPRMVINNH	EAGRNFVAC	QHRNSSEIIC
810	820	830	840	850
CTTPSLQQLN	LQLPLKTKAF	FMLDGILSKY	FDLIYVHNPV	FKPFKPVMI
860	870	880	890	900
SMGNENVLEI	KGNDIDPEAV	KGEVLKVGNK	SCENIHLHSE	AVLCTVPNDL
910	920	930	940	950
LKLNSELNIE	WKQAISSTVL	GKVIVQPDQN	FTGLIAGVVS	ISTALLLLLG
960	970	980	990	1000
FFLWLKRRKQ	IKDLGSELVR	YDARVHTPHL	DRLVSARSVS	PTEMVSNES
1010	1020	1030	1040	1050
VDYRATFPED	QFPNSSQNGS	CRQVQYPLTD	MSPILTSGDS	DISSPLLQNT
1060	1070	1080	1090	1100
VHIDLSALNP	ELVQAVQHVV	IGPSSLI	<b>VHF NEVIGRGHFG</b>	<b>CVYHGTLLDN</b>
1110	1120	1130	1140	1150
<b>DGKKIHCAVK</b>	<b>SLNRITDIGE</b>	<b>VSQFLTEGII</b>	<b>MKDFSHPNVL</b>	<b>SLLGICLRSE</b>
1160	1170	1180	1190	1200
<b>GSPLVVLPLYM</b>	<b>KHGDLRNFIR</b>	<b>NETHNPTVKD</b>	<b>LIGFGLQVAK</b>	<b>GMKYLASKKE</b>
1210	1220	1230	1240	1250
<b>VHRDLAARNC</b>	<b>MLDEKFTVKV</b>	<b>ADFGGLARDMY</b>	<b>DKEYYSVHNC</b>	<b>TGAKLPVKWM</b>
1260	1270	1280	1290	1300
<b>ALESLOTQKF</b>	<b>TTKSDVWSFG</b>	<b>VLLWELMTRG</b>	<b>APPYPDVNTF</b>	<b>DITVYLLQGR</b>
1310	1320	1330	1340	1350
<b>RLLOPEYCPD</b>	<b>PLYEVMLKCW</b>	<b>HPKAEMRPSF</b>	<b>SELVSRISAI</b>	<b>FSTFI</b> GEHYV
1360	1370	1380	1390	
HVNATYVNVK	CVAPYPSLLS	SEDNADDEVD	TRPASFWETS	

FIGURE 15: SEQUENCE D'ACIDES AMINÉS DE MET. LA SÉQUENCE CODANT LE DOMAINE KINASE DE MET EST SURLIGNÉE EN JAUNE

Le gène de l'HGF est également localisé sur le chromosome 7q21.1. Il est le seul ligand connu de haute affinité pour MET. L'HGF mature est un alpha-beta hétérodimère lié par un pont disulfide. Le chaîne alpha de 69 kDa comprend une tête d'épingle N-terminale et 4 domaines kringles, alors que la chaîne bêta de 32 à 34 kDa contient un domaine d'homologie serine protéase (SPH).

L'auto-phosphorylation des résidus Y1234 et Y1235 active l'autophosphorylation des résidus Y1349 et Y1356 dans le site de liaison multifonctionnel. L'autophosphorylation des résidus tyrosine entraîne l'activation d'un site de liaison multisubstrats qui comprend plusieurs facteurs intercellulaires incluant la protéine 1 de liaison associée à Grb2 (GAB1), la protéine 2 de liaison associée à Grb2 (GAB2), la phospholipase C (PLC) et sarcoma (SRC). Ainsi, il peut recruter SHP2, CRKL et d'autres protéines de liaison pour activer la voie ras/Mitogen-activated protein kinase (MAPK), la voie PI3K/AKT, et la voie STAT (signal transducer and activator of transcription). L'activation de ces voies de signalisation aboutit à la régulation de la prolifération, du potentiel invasif, métastatique et angiogénique des cellules (Figure 16).

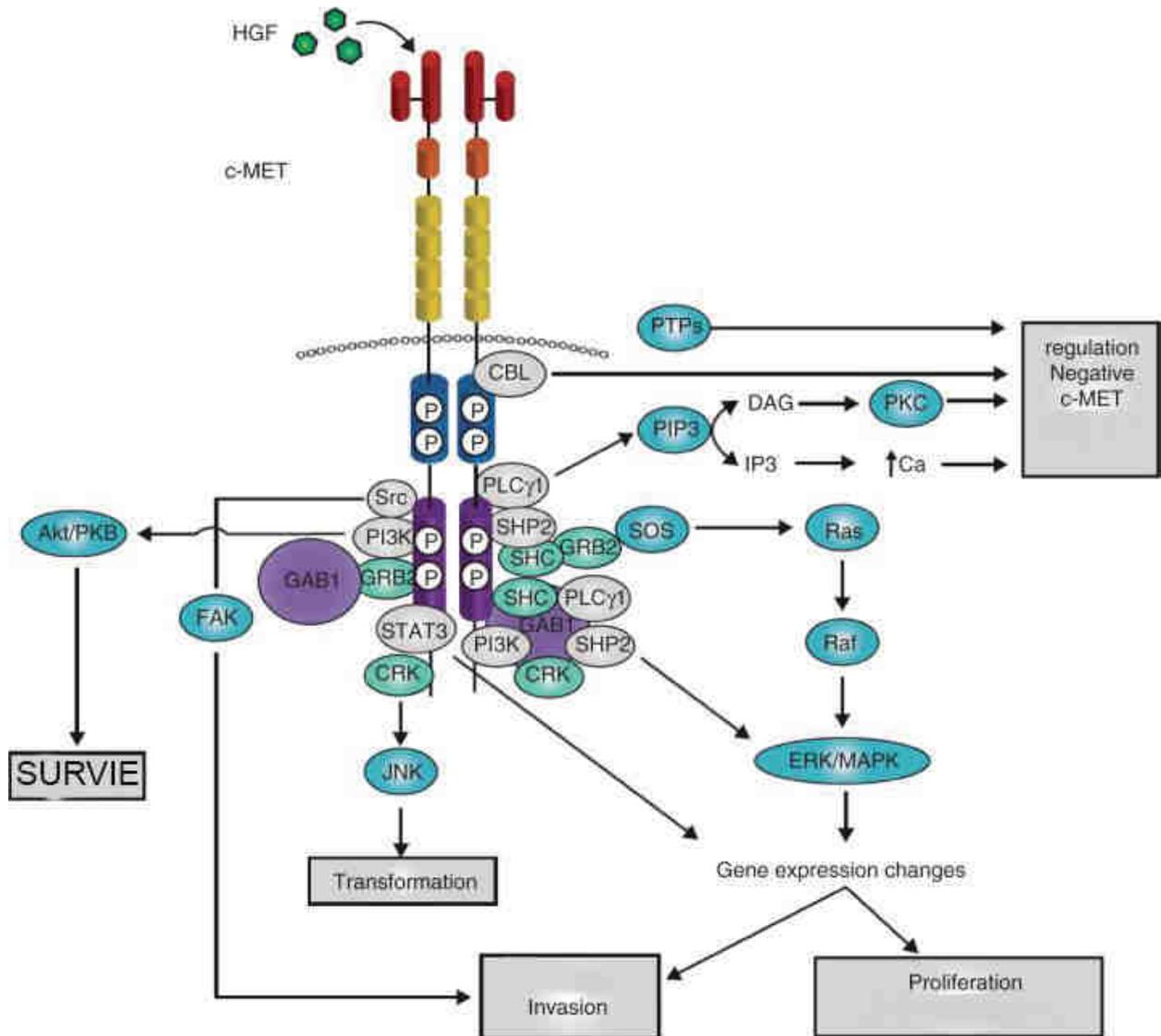


FIGURE 16: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA VOIE DE SIGNALISATION MET-HGF ADAPTÉ DE ORGAN ET TSAO (28)

Ainsi la voie de signalisation MET-HGF est impliquée dans les processus de prolifération, migration et différenciation cellulaire (29).

## 2. Rôle physiologique de MET

Au cours du développement, MET joue un rôle clé dans l'embryogenèse, notamment dans la formation des organes épithéliaux, le placenta, les muscles, et les neurones (30) (31). La voie HGF-MET joue également un rôle dans le développement des

alvéoles pulmonaires (32). Chez l'adulte, MET est essentiel pour la cicatrisation (33) et la régénération hépatique (34).

### 3. MET et cancer du poumon

En pathologie humaine, des dérégulations de MET et de son ligand sont retrouvées dans plusieurs cancers, notamment le cancer broncho-pulmonaire, et sont associées à un mauvais pronostic. Les altérations de MET sont multiples, elles incluent la surexpression de MET ou de son ligand, l'amplification du gène MET, les translocations ou les mutations de MET (35).

#### i L'amplification du gène MET

L'amplification de MET est retrouvée de novo (chez des patients naïfs de toute thérapie ciblée) dans 3 à 9% des CBNPC (36). Les patients avec une amplification de MET auraient un moins bon pronostic et seraient de bons candidats aux ITK-MET. En effet des ITK-MET (crizotinib, capmatinib ) ont montré leur efficacité chez ces patients dans deux études récentes (37) , (38). Ces résultats suggèrent que l'amplification de MET aurait bien un rôle de driver oncogénique chez ces patients.

L'amplification du gène *MET* a également été décrite dans 5 à 20% des cas de résistance aux ITK de l'EGFR de première génération et jusqu'à 30% des cas après ITK de 3<sup>ème</sup> génération (39).

#### ii Les mutations MET exon 14

Les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 ont été décrites dans 3 à 4% des adénocarcinomes pulmonaires et dans 2,6 à 31,8% des tumeurs pulmonaires sarcomatoïdes, avec plus de 160 altérations différentes, telles des insertions, des

délétions, des substitutions et des mutations ponctuelles, qui touchent des séquences consensus nécessaires à un épissage normal (40). Elles provoquent un épissage de l'exon14 codant pour le domaine juxta-membranaire du récepteur qui est un domaine régulateur négatif. La perte de l'exon 14 aboutit ainsi à la stabilisation du récepteur MET *via* un défaut d'inhibition et de dégradation. Les mutations MET exon 14 confèrent une sensibilité aux ITK-MET (capmatinib, tepotinib) (38), (41).

### iii Les mutations du domaine kinase de MET

Les mutations du domaine kinase de MET, qui se situent dans les exons 15 à 20, sont les premières altérations de MET à avoir été décrites dans les cancers.

Elles ont été décrites pour la première fois en 1997 chez des patients atteints d'un cancer du rein papillaire héréditaire. Il s'agissait de mutations germinales activatrices incluant la V1092I, H1094R/Y, M1131T, V1188L, V1220I, M1250T et D1228H/N/V (42). Des mutations somatiques du domaine kinase ont ensuite été décrites dans 15% des cancers du rein sporadiques. Ces mutations activatrices de MET ont également été retrouvées dans des carcinomes hépatocellulaires de l'enfant (mutation M1268I) (43) et des cancers ORL avancés (mutation Y1253D) (44).

Alors que leur rôle dans l'oncogenèse a été bien démontré dans le cancer rénal, leur découverte dans le cancer du poumon est récente, et ne fait l'objet que de quelques cas cliniques. Dans le cancer du poumon, les mutations du domaine kinase de MET sont principalement décrites dans des cas de résistance acquise aux ITK de l'EGFR (sans que leur implication dans la résistance ne soit démontrée à ce jour), ou

dans des cas de résistance acquise aux ITK de MET chez des patients MET exon 14 ou MET amplifiés traités par crizotinib.

Ainsi, la mutation D1228V a été décrite chez un patient muté EGFRdel19 et amplifié MET, traité par une association d'osimertinib (ITK EGFR) et savolitinib (ITK MET) au moment de la survenue d'une résistance (45). Cependant le rôle des mutations du domaine kinase dans la survenue d'une résistance aux ITK de l'EGFR n'est pas connu.

Les mutations du domaine kinase de MET de novo, c'est-à-dire chez des patients atteints d'un CBNPC naïfs de tout traitement, sont rarement rapportées. Leurs conséquences sur la cancérogénèse ne sont pas connues.

On pourrait formuler l'hypothèse que les mutations kinase de MET puissent jouer un rôle dans l'oncogenèse à l'instar des mutations de l'EGFR, en suractivant le domaine kinase du récepteur, et provoquant alors l'activation des voies de signalisation sous-jacentes. Ainsi, les mutations EGFR constituent une cible thérapeutique majeure, ce qui pourrait être le cas des mutations du domaine kinase de MET si elles s'avèrent jouer un rôle similaire dans l'oncogenèse.

Aucune étude n'a jusqu'alors colligé les caractéristiques des patients porteurs de ces mutations MET kinase. Si de telles mutations s'avèrent jouer un rôle dans l'oncogenèse, l'intérêt serait de proposer des thérapies ciblées aux patients qui en sont porteurs.

#### 4. MET comme cible thérapeutique

Plusieurs stratégies ont été explorées pour cibler la voie HGF/MET: les anticorps anti MET ou anti-HGF, les anticorps conjugués anti MET, et les inhibiteurs de tyrosine kinase de MET. Les anticorps anti MET n'ont pas démontré d'efficacité dans des essais cliniques de phase III (46). Les anticorps conjugués anti MET sont de développement plus récent, le telisotuzumab vedotin est un anticorps anti MET conjugué avec un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline (le monométhyl auristatin E), qui a montré une activité anti tumorale dans un essai de phase II, chez des patients atteints d'un CBNPC ayant une surexpression de MET (47). Enfin, plusieurs inhibiteurs de MET ont été développés ou sont en développement, ils ont démontré leur activité dans le cancer du poumon porteur d'un saut d'exon 14 ou d'une amplification de *MET* (crizotinib, capmatinib, tepotinib) (48). Cependant leur efficacité n'a pas été testée chez des patients atteints d'un CBPNC porteurs d'une mutation du domaine kinase de MET.

#### 4) Objectifs

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, ainsi que les traitements reçus et la survie des patients atteints d'un CBNPC porteurs d'une mutation dans le domaine kinase de MET de novo.

## II. Matériels et méthodes

### 1) Design de l'étude

- Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique portant sur les dossiers médicaux de patients atteints d'un CBNPC muté MET kinase.
- Les informations tirées des dossiers médicaux au sujet des patients ont été colligées sur les cahiers d'observation sous forme strictement anonymisée pour permettre une analyse agrégée.
- La période couverte allait du diagnostic du cancer localisé, localement avancé ou métastatique au dernier contact avec les patients ou au décès.
- Les données sélectionnées relatives aux caractéristiques de la maladie ont été recueillies au moment du diagnostic initial du CBNPC.

### 2) Critères de jugement

- Description des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques
- Survie globale : la survie globale est définie comme la durée entre la date du diagnostic de cancer bronchique et la date de décès, quelle qu'en soit la cause

### 3) Population

#### Critères d'inclusion

- Diagnostic de CBNPC localisé, localement avancé ou métastatique
- Test moléculaire montrant la présence d'une mutation dans le domaine kinase de MET (exons 15 à 20)
- Age  $\geq$  18 ans au moment du premier diagnostic du CBNPC

#### Critères d'exclusion

Présence d'une autre altération moléculaire préexistante ayant motivé un traitement antérieur par ITK.

#### 4) Variables

Les principales variables à relever dans les dossiers comprennent :

- Les données démographiques (âge, sexe)
- Le Performance Status (PS) au moment du diagnostic, évalué par l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), publiée par Oken et al. en 1982, également appelée « échelle (ou performance status) de l'OMS » qui s'étend sur six valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès (49) (tableau 5).
- Les caractéristiques du cancer lors du premier diagnostic (stade initial selon la classification TNM, sites métastatiques)
- Les analyses histologiques
- Les analyses moléculaires (méthodes d'analyse en annexe 2).
- Les traitements reçus
- Le nombre de lignes thérapeutiques reçues
- Les données de survie sans progression et de survie globale.

TABLEAU 5: PERFORMANCE STATUS ÉVALUÉ PAR L'ECHELLE DE L'ECOG

grade	définition
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
1	Activité diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps
4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence
5	Décédé

#### 5) Source des données

Les données de cette étude sont tirées des dossiers médicaux électroniques ou papier existants des patients, des informations administratives ou des bases de données hospitalières détenues par les investigateurs participants. Les données recueillies sont strictement anonymes. Aucun élément ne permettant d'identifier les patients n'a été demandé dans le cadre de cette étude.

#### 6) Considérations éthiques et réglementaires

La recherche est conduite conformément à la méthodologie standard MR004 de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et est enregistrée à l'Institut National des Données de Santé (INDS). La non-opposition du patient est recueillie à l'oral et par écrit via une note d'information et de non-opposition

par le médecin référent du patient à l'occasion d'une consultation (annexe 3). Une dérogation a été sollicitée auprès du Centre de Protection des Personnes (CPP) pour pouvoir inclure les patients décédés : il s'agit d'une étude portant sur une population rare (taille de l'effectif à considérer), d'intérêt pour les communautés scientifiques et médicales, dans un contexte délicat pour le contact avec les familles.

#### 7) Analyse statistique des données

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quartiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Des proportions cumulées ont également été calculées pour les variables à plus de deux modalités.

Une analyse de survie a été réalisée en considérant le délai jusqu'à apparition de l'évènement. Les sujets n'ayant pas présenté l'évènement étaient censurés à la date des dernières nouvelles. Dès lors, une courbe de Kaplan-Meier a permis d'étudier l'évolution du taux de survie en fonction du temps dans son intervalle de confiance associé. Une comparaison entre plusieurs groupes de l'évolution de la survie a été réalisée en utilisant le test du Log-Rank associé aux courbes de Kaplan-Meier.

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

#### 8) Centres participants

Plusieurs centres ont participé au recueil des données :

Le département de pneumologie et oncologie thoracique du CHRU de Lille, hôpital Calmette, (investigateur : Pr Alexis Cortot)

Le groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille (investigateur : Dr Camille Munck) : le service de pneumologie de l'hôpital Saint Vincent à Lille (Dr Boudoux Laurent), le service d'oncologie de la clinique Sainte Marie de Cambrai (Dr Lemoine Nathalie)

Le département de pneumologie du CHRU de Strasbourg (investigateur : Pr Céline Mascaux).

Chaque centre associé a signé une convention de recherche (annexe 4).

La liste des patients mutés MET kinase a été recherchée et fournie par le Docteur Clotilde Descarpentries pour la plateforme de biologie moléculaire du CHRU de Lille, et par le Professeur Michèle Beau-Faller pour la plateforme du CHRU de Strasbourg.

### III. Résultats

#### Diagramme de flux

La recherche de patients mutés dans le domaine tyrosine kinase de MET (désignés « MET kinase » ensuite) analysés sur les plateformes de biologie moléculaire du CHRU de Lille et du CHRU de Strasbourg a permis d'identifier 28 patients mutés MET kinase à Lille, dont 3 patients suivis au GHICL, et 9 patients à Strasbourg, soit un total de 37 patients mutés MET kinase.

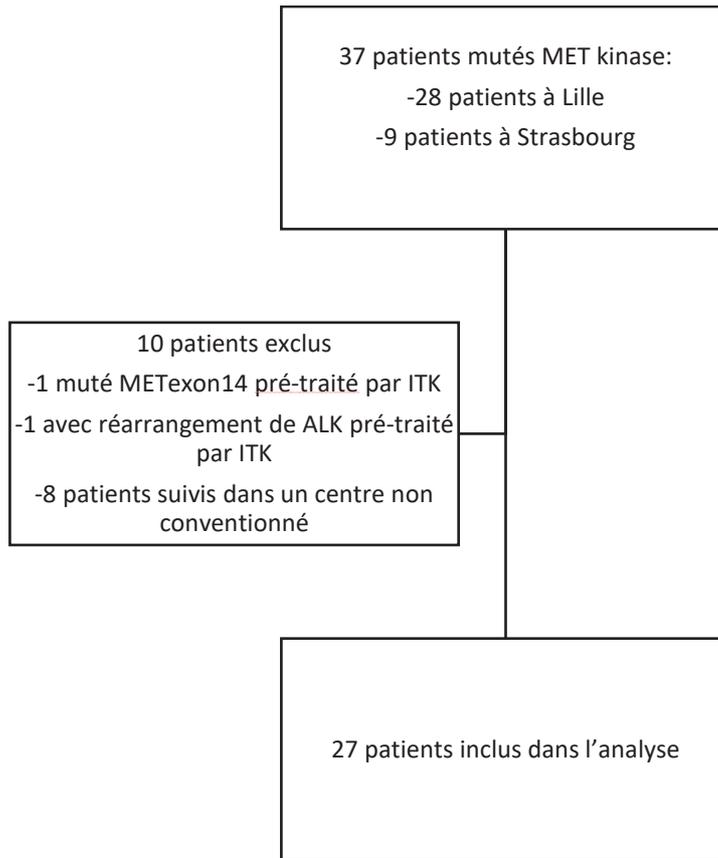
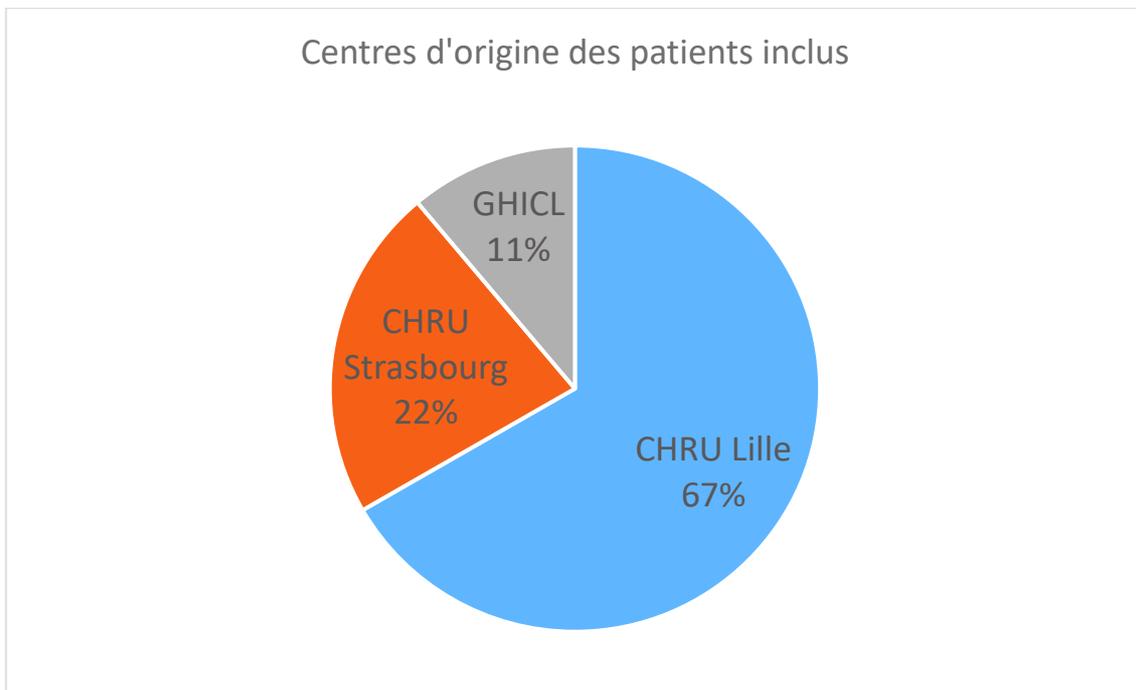
Un patient de Strasbourg a été exclu car la mutation du domaine kinase identifiée dans l'exon 19 était une mutation de résistance apparue secondairement, après traitement par crizotinib pour un adénocarcinome muté MET exon14.

Un patient de Lille a été exclu car il présentait une mutation de ALK et avait été traité par crizotinib avant la détection de la mutation MET kinase.

Huit dossiers n'ont pas pu être récupérés car ils faisaient partie d'un centre non conventionné pour cette étude.

Au total, 27 patients ont été inclus dans l'analyse (Figure 17).

L'origine des patients dans les différents centres était la suivante : sur les 27 patients inclus, 18 patients (66,6%) étaient suivis au CHRU de Lille, 3 patients (11.11%) au Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), et 6 patients (22.22%) au CHRU de Strasbourg (Figure 18).

**FIGURE 17: DIAGRAMME DE FLUX****FIGURE 18: RÉPARTITION DES PATIENTS PAR CENTRE**

1) Caractéristiques cliniques

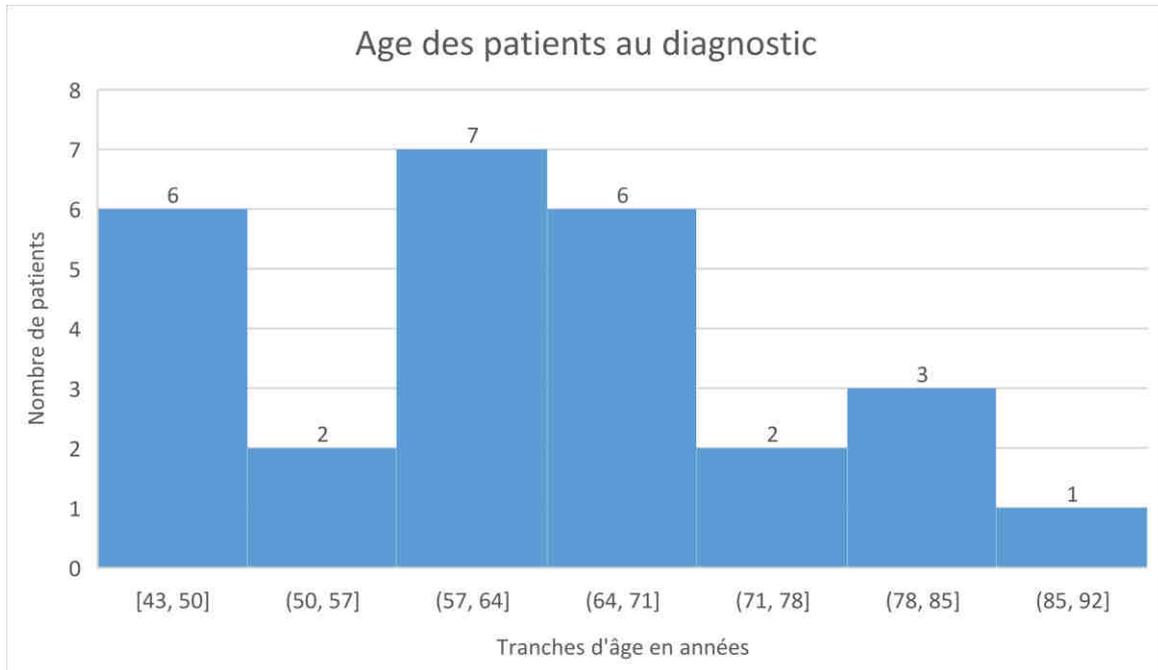
Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 6.

Dix-sept patients soit 62.96% (IC 95% [45% - 81%]) étaient des hommes et 10 étaient des femmes soit 37% (IC 95% [19% - 58%]).

**TABLEAU 6: CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS**

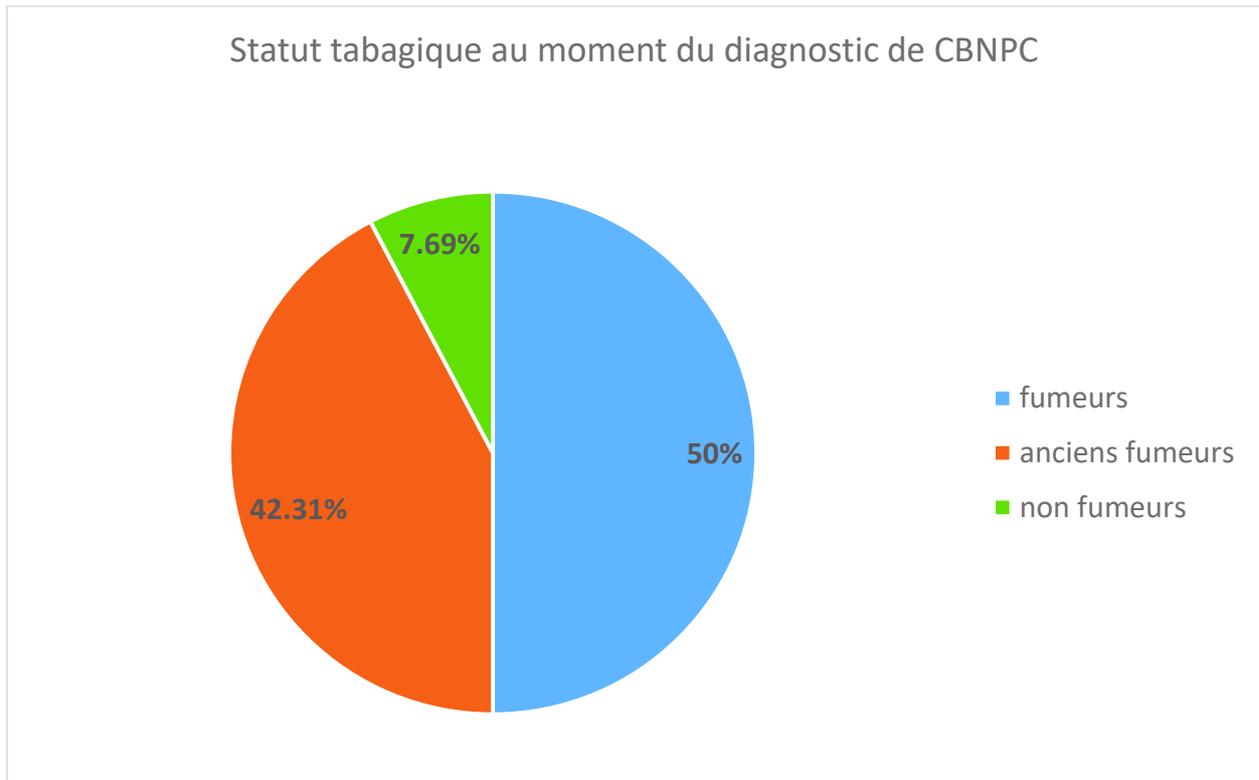
<b>Variables</b>	<b>Patients n (%)</b>
<b>Sexe</b>	
Femme	10 (37)
Homme	17 (63)
<b>Âge au diagnostic</b>	
< 60 ans	9 (33)
≥ 60 et ≤70 ans	11 (41)
> 70 ans	7 (26)
<b>Tabagisme</b>	
Actif	13 (50)
Sevré	11 (42)
Jamais fumé	2 (8)
<b>PS</b>	
0	10 (37)
1	12 (44,5)
2	2 (7,5)
3	3 (11)
<b>Histologie</b>	
Adénocarcinome	25 (93)
Tumeur sarcomatoïde	1 (3,5)
Carcinome à grandes cellules indifférencié	1 (3,5)
<b>Stade TNM</b>	
I-III A	8 (30)
IIIB-IV	19 (70)
<b>Traitement systémique</b>	
oui	19 (70)
non	8 (30)
<b>TOTAL</b>	<b>27 (100)</b>

L'âge médian au diagnostic était de 64 ans (écart-type 12.8, âge minimum 43 ans et âge maximum 86 ans) (Figure 19).



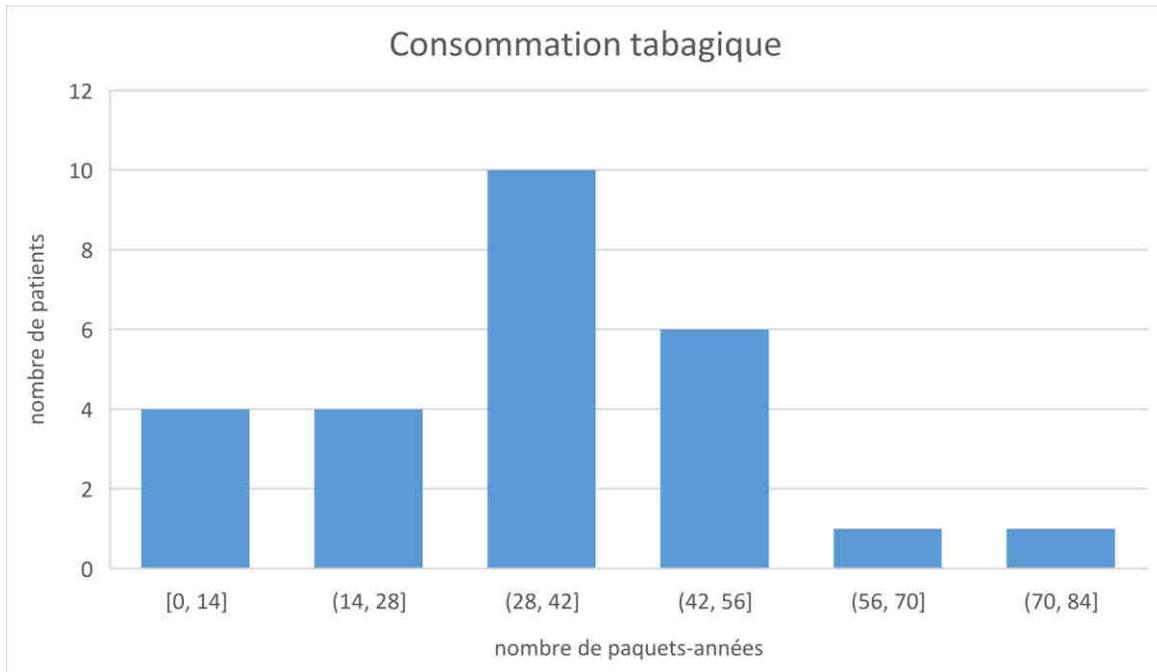
**FIGURE 19: ÂGE DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC, REPRÉSENTATION PAR TRANCHES D'ÂGE SOUS FORME DE DIAGRAMME**

Concernant le statut tabagique des patients, 50 % étaient des fumeurs actifs, 42.31 % des anciens fumeurs (sevrés depuis plus de 1 an), et 7.69 % des non-fumeurs (Figure 20).



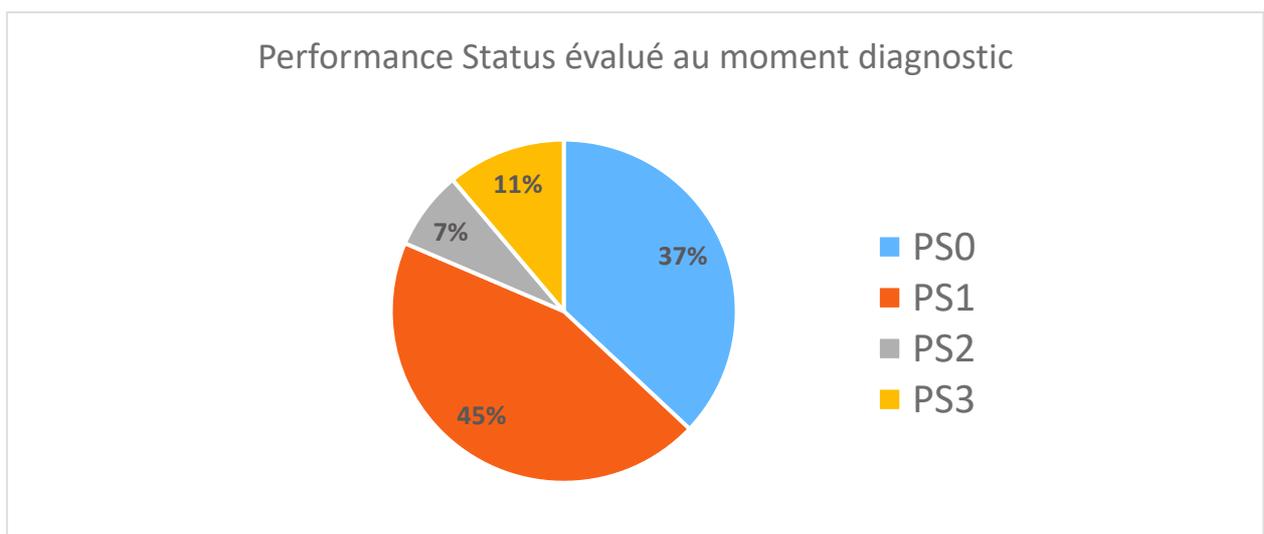
**FIGURE 20: POURCENTAGE DE PATIENTS FUMEURS, ANCIENS FUMEURS ET NON FUMEURS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE CBNPC**

La consommation moyenne de tabac s'élevait à 33,5 paquets années (PA) (écart-type 16.21, minimum 5 PA, maximum 71 PA) (Figure 21).



**FIGURE 21: REPRÉSENTATION EN DIAGRAMME DE LA CONSOMMATION TABAGIQUE EN PAQUETS-ANNÉE.**

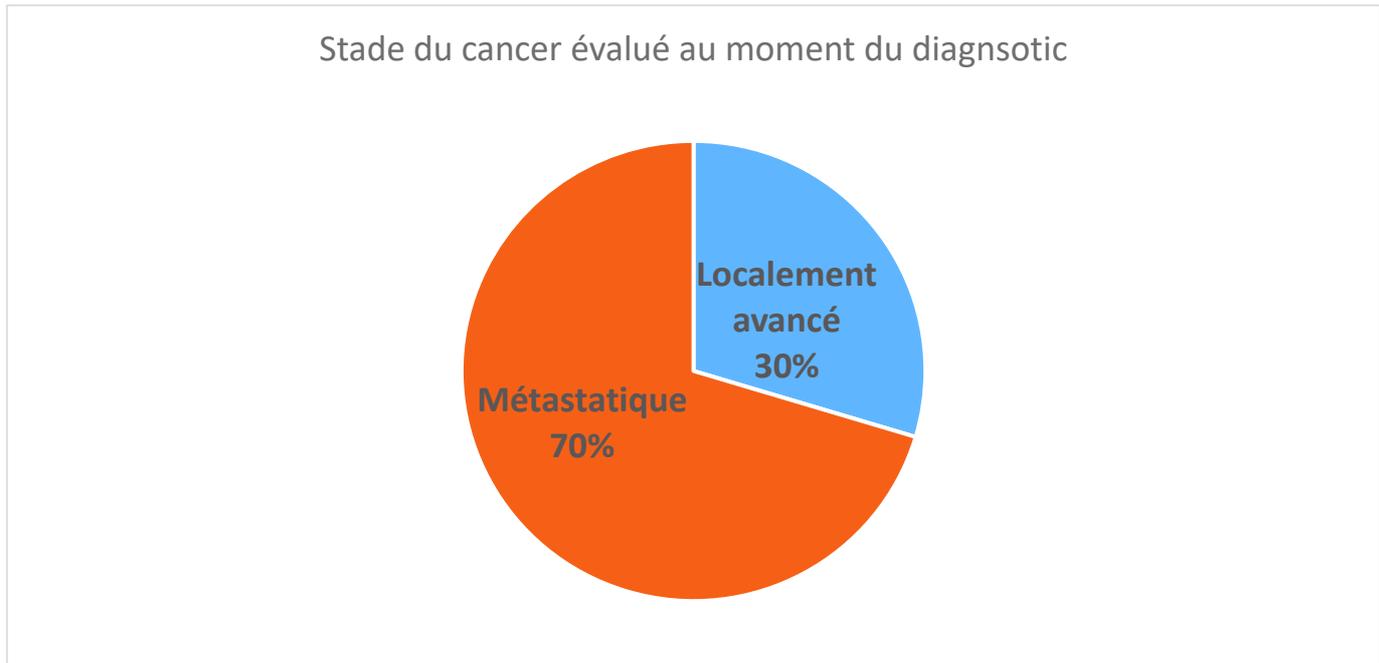
Au moment du diagnostic du cancer, le Performance Status de chaque patient a été évalué : dix patients (37.04%) étaient PS 0, douze patients (44.44%) étaient PS 1, deux patients étaient PS 2 (7.41%), et trois patients étaient PS 3 (11.11%) (Figure 22).



**FIGURE 22: PERFORMANCE STATUS (PS) DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC. POURCENTAGE DE PATIENTS POUR CHAQUE CATÉGORIE DE PS.**

## 2) Caractéristiques de la maladie

Concernant le stade au diagnostic, 8 patients étaient à un stade localement avancé au moment du diagnostic (29.63%), et 19 patients étaient à un stade métastatique (70.37%) (Figure 23).

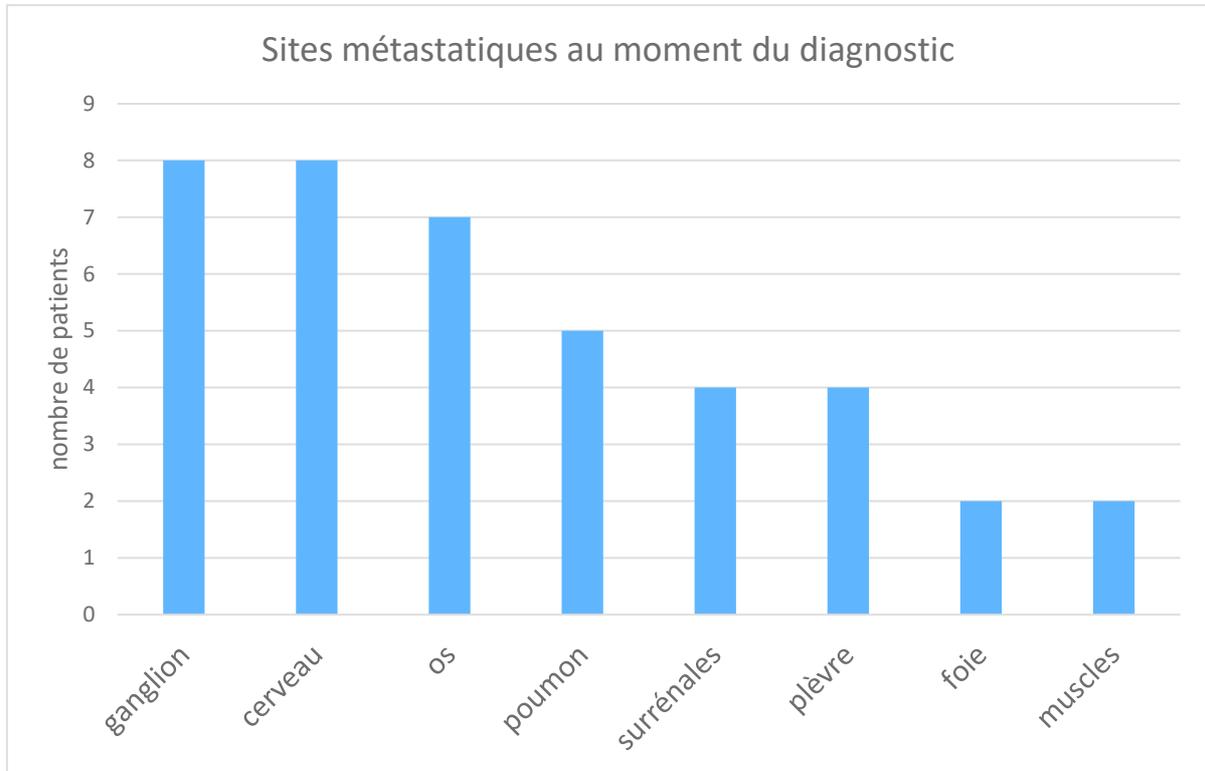


**FIGURE 23:** REPRÉSENTATION EN SECTEURS DU POURCENTAGE DE PATIENTS SELON LE STADE INITIAL DU CANCER ÉVALUÉ AU MOMENT DU DIAGNOSTIC.

La moitié des patients qui avait un stade localement avancé a eu une évolution métastatique (soit 4 patients sur les 8).

Les sites métastatiques au diagnostic étaient les suivants : 8 patients avaient des métastases ganglionnaires (29.63%), 8 patients avaient des métastases cérébrales (29.63%), 7 patients avaient des métastases osseuses (25.93%), 5 patients avaient des métastases pulmonaires (18.52%), 4 patients avaient des métastases surrénaliennes (14.81%), 4 patients avaient des métastases pleurales (14.81%), 2

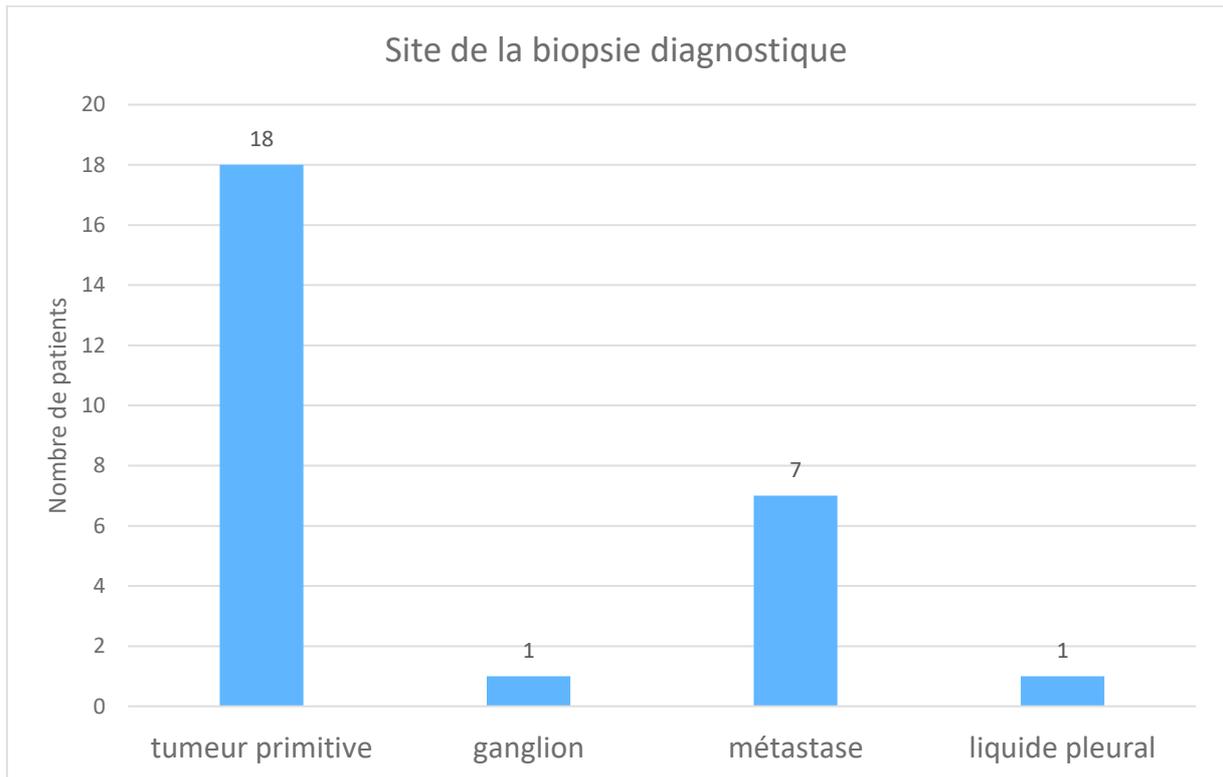
patients avaient des métastases hépatiques (7.41%) et 2 patients avaient des métastases musculaires (7.41%) (Figure 24).



**FIGURE 24:** NOMBRE DE PATIENTS AYANT DES MÉTASTASES DANS CHAQUE SITE SPÉCIFIÉ.

### 3) Données anatomopathologiques.

Le diagnostic anatomo-pathologique a été obtenu sur biopsie de la tumeur primitive chez 18 patients (66,67%), sur biopsie d'un ganglion chez 1 patient (3,70%), sur biopsie d'une métastase chez 7 patients (25,93%) et sur prélèvement du liquide pleural chez 1 patient (3,70%) (Figure 25).



**FIGURE 25: SITE DE LA BIOPSIE AYANT PERMIS D'ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DU CANCER BRONCHIQUE.**

Le sous-type histologique majoritaire était l'adénocarcinome pulmonaire, diagnostiqué chez 25 patients, soit 92,59% des sujets. Un patient était atteint d'une tumeur sarcomatoïde et un patient d'un carcinome peu différencié à grandes cellules.

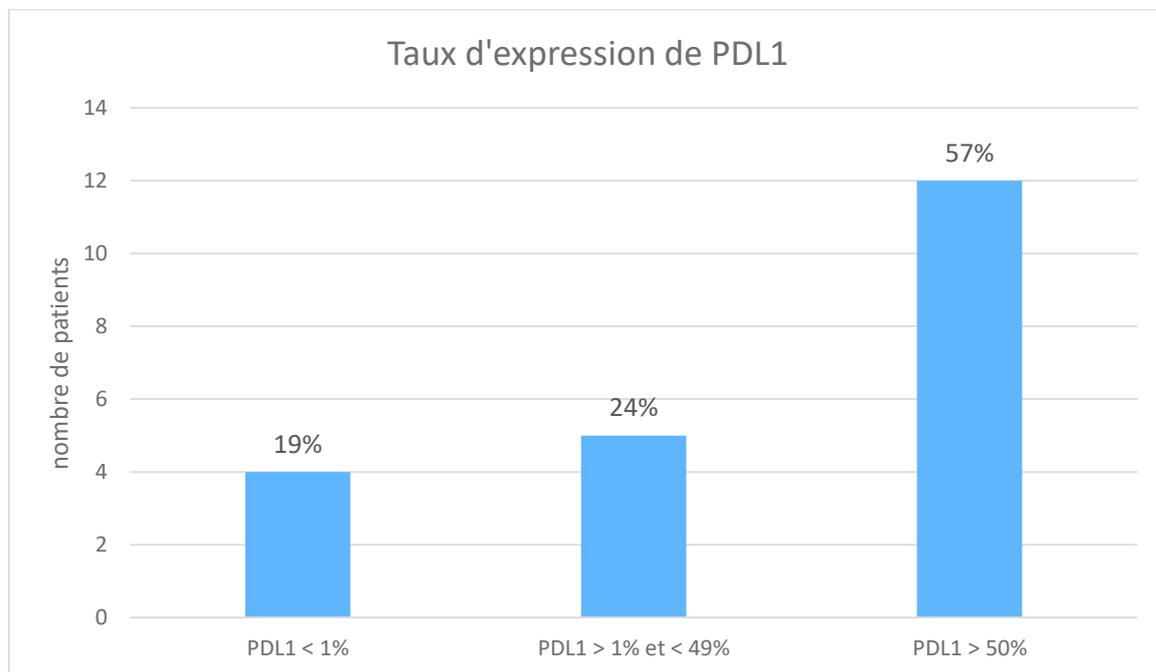
#### 4) Expression de PDL1

Le taux d'expression de PDL1 a été testé chez 21 patients, soit 80,77% de la cohorte (Tableau 7).

**TABLEAU 7: TAUX D'EXPRESSION DE PDL1**

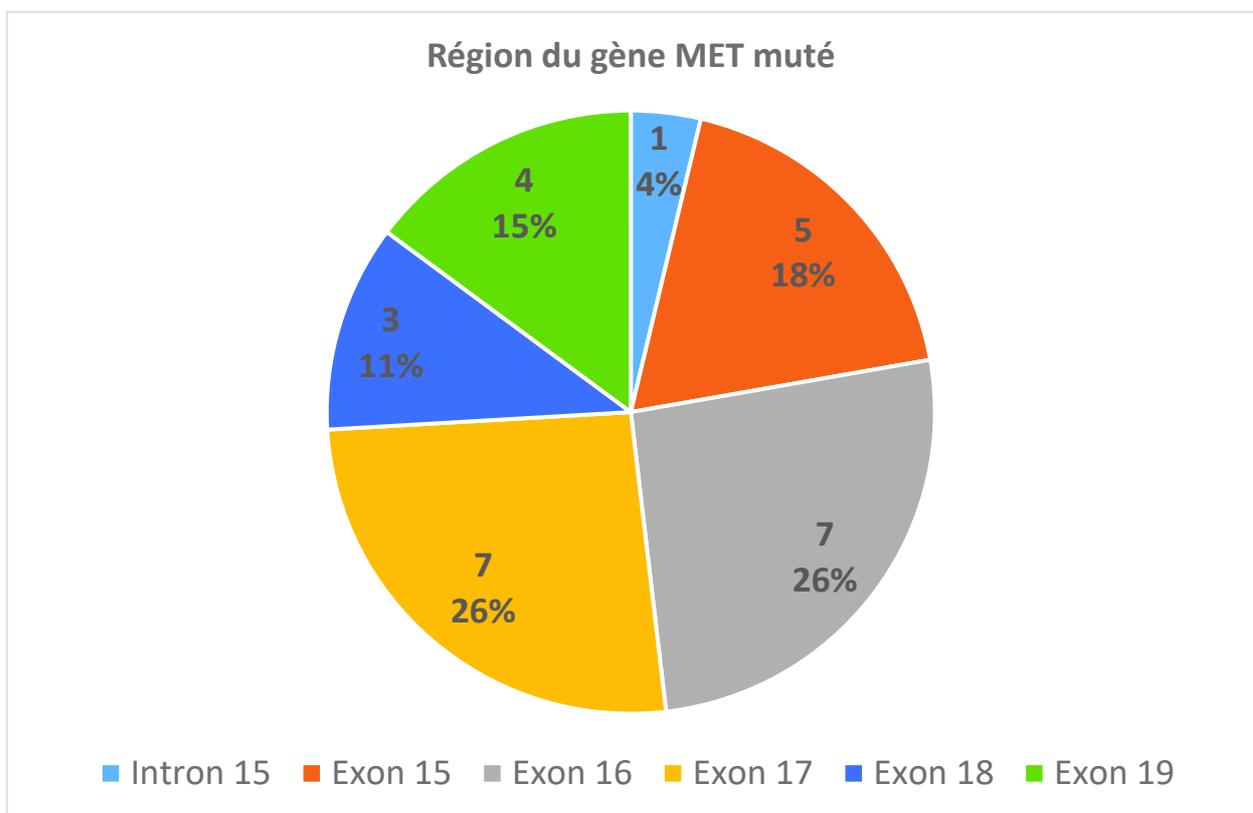
Statut PDL1	Effectifs	Pourcentage
PDL1 < 1%	4	19%
PDL1 ≥ 1 et ≤ 49 %	5	24%
PDL1 ≥ 50%	12	57%
Total de testés	21	100%
Manquants	6	

Parmi eux, 12 patients avaient un marquage PDL1 > 50% au moment du diagnostic (soit 57% des patients testés). Si l'on prend une limite de positivité de PDL1 à 1%, 17 patients (81%) étaient PDL1 positifs et 4 patients (19%) étaient PDL1 négatifs (Figure 26).

**FIGURE 26: TAUX D'EXPRESSION DE PDL1**

### 5) Données de biologie moléculaire

L'analyse moléculaire retrouvait une mutation dans le domaine kinase de MET qui était située dans l'exon 15 pour 5 patients (18%), dans l'intron 15 (qui affecte l'épissage de l'exon 15) pour 1 patient (4%), dans l'exon 16 pour 7 patients (25.93%), dans l'exon 17 pour 7 patients (25.93%), dans l'exon 18 pour 3 patients (11.11%), et dans l'exon 19 pour 4 patients (14.81%) (Figure 27).



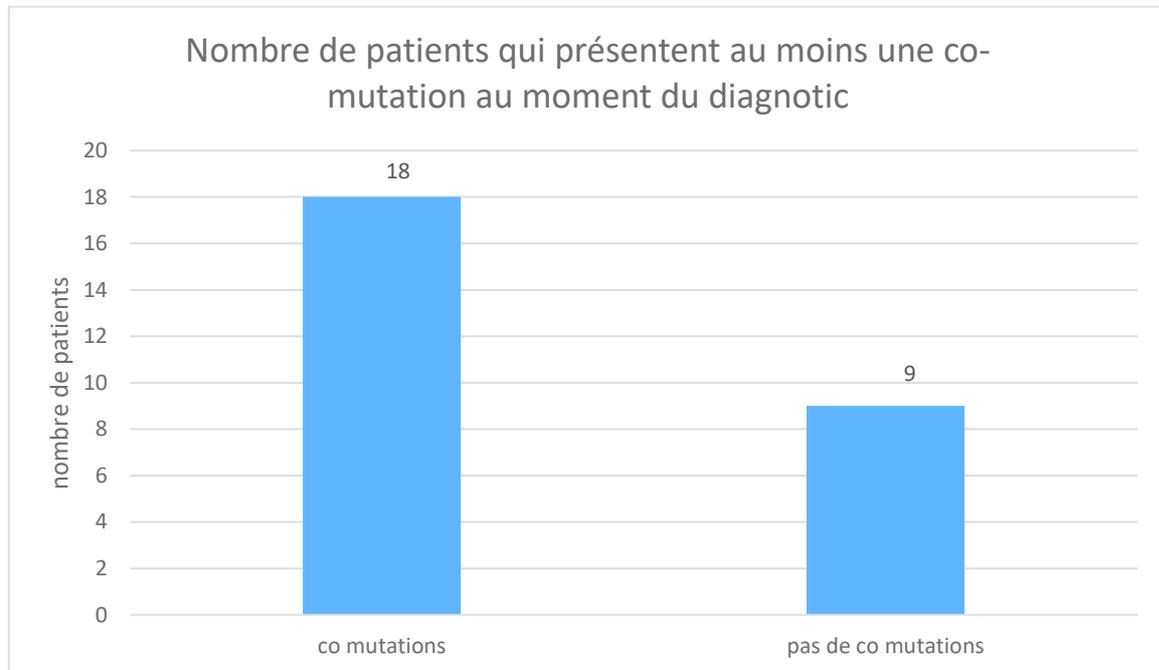
**FIGURE 27: SITE DU DOMAINE KINASE MUTÉ (DE L'INTRON 15 À L'EXON 19). NOMBRE DE PATIENTS AYANT LA MUTATION POUR CHAQUE SITE AVEC POURCENTAGE CORRESPONDANT.**

Le détail de chaque mutation est rapporté dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 8: LISTE DES MUTATIONS DU DOMAINE TYROSINE KINASE DE MET RETROUVÉES CHEZ LES PATIENTS

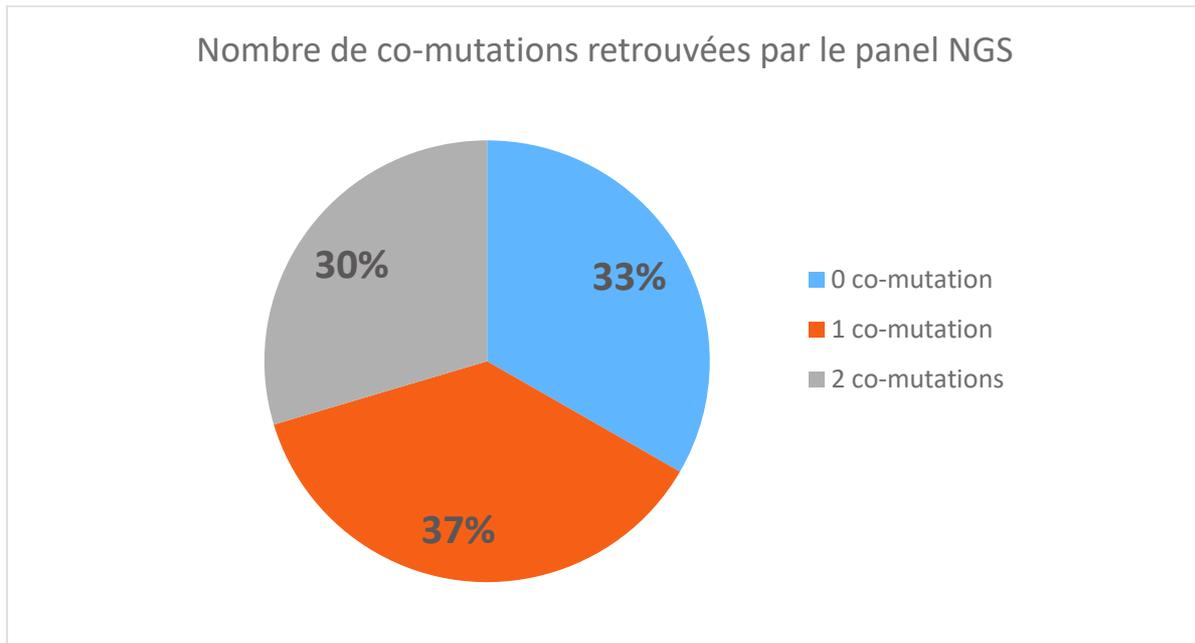
Exon	Mutation	Conséquence sur la protéine	Nombre de patients
15 (intron)	c.3083-2A>G	Saut de l'exon 15	1
15	c3141DUP	?	1
15	c.3290A>G	H1097R	3
15	c.3314-1G>A	Saut de l'exon 16	1
16	c.3335A>T	H1112L	1
16	c.3334C>T	H1112Y	4
16	c.3348G>T	L1116F	1
16	c.3314G>T	G1105V	1
17	c.3397A>G	I1133V	1
17	c.3407T>A	I1136L	1
17	c.3410G>C	G1137A	1
17	c.3485G>T	G1162V	1
17	c.3534G>T	M1178I	1
17	c.3433G>A	E1145K	1
17	c.3435G>T	E1145D	1
18	c.3613C>G	Q1205E	1
18	c.3637C>T	L1213F	1
18	c.3637C>G	L1213V	1
19	c.3712G>A	V1238I	1
19	c.3760A>T	S1254C	1
19	c.3758A>G	Y1253C	1
19	c.3747T>A	D1249E	1

Les autres altérations moléculaires recherchées par le panel NGS ont été relevées au moment du diagnostic chez tous les patients : 18 patients étaient porteurs d'au moins une autre altération moléculaire, soit 66,67 % des patients (Figure 28).



**FIGURE 28: NOMBRE DE PATIENTS AYANT AU MOINS UNE CO-MUTATION RECHERCHÉE PAR LE PANEL NGS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE CANCER BRONCHIQUE**

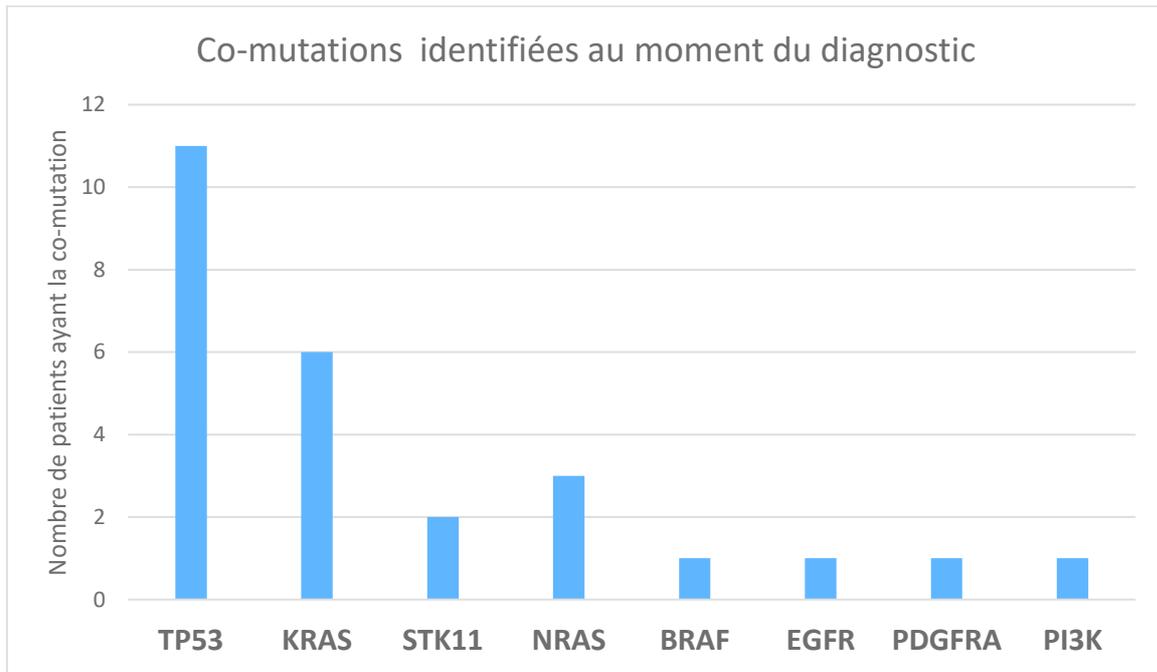
En effet 9 patients n'avaient pas de co-mutation (33%), 10 patients (37%) avaient une seule co-mutation, et 8 patients (30%) étaient porteurs de 2 co-mutations (Figure 29).



**FIGURE 29: NOMBRE DE CO-MUTATIONS RETROUVÉES PAR LE PANEL NGS.**

Le nombre moyen de co-mutations par patient était de 0,96 (écart-type 0.81). Parmi ces autres altérations moléculaires, 11 patients avaient une mutation TP53 (40.74%), 6 patients avaient une mutation KRAS (22.22%), 1 PI3K (3.70%), 3 NRAS (11.11%), 1 BRAF (3.70%), 1 EGFR (3.70%), 2 STK11 (7.41%) et 1 PDGFRA (3.70%) (Figure 30).

Si l'on considère uniquement les co-mutations d'oncogènes drivers (KRAS, NRAS, PI3K, BRAF, EGFR et PDGFRA), elles sont présentes chez 13 patients, soit 48% des patients.



**FIGURE 30: INCIDENCE DES CO-MUTATIONS RECHERCHÉES PAR LE PANEL NGS (TP53, KRAS, STK11, NRAS, BRAF, EGFR, PDGFRA, PI3K), AU MOMENT DU DIAGNOSTIC.**

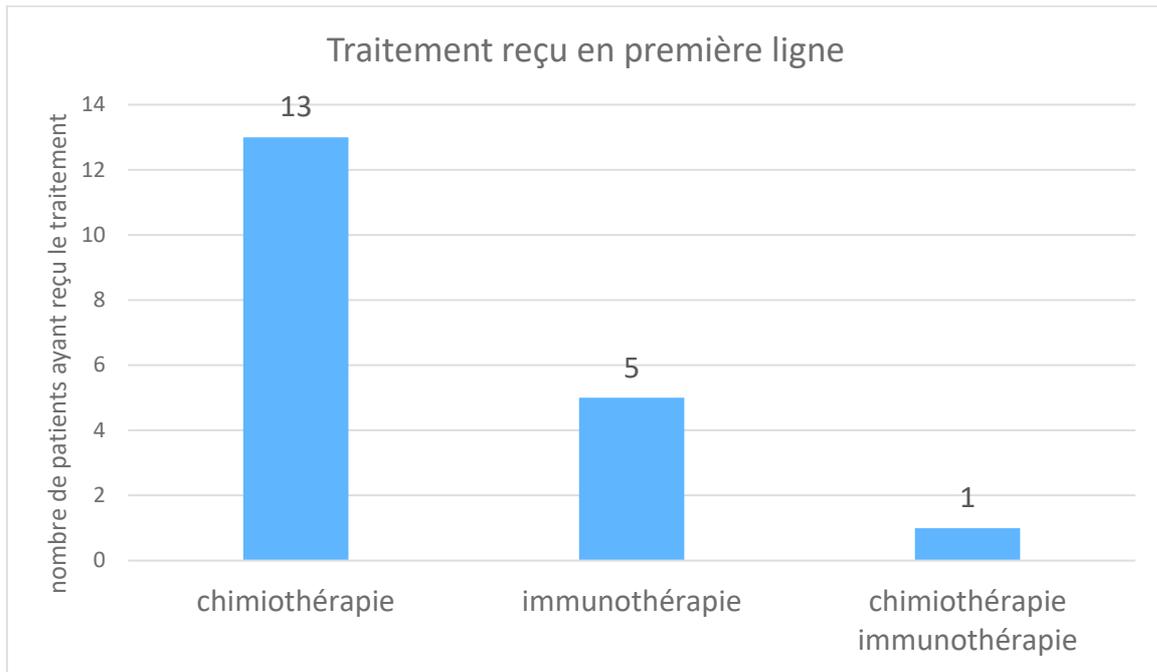
#### 6) Prise en charge

Concernant la prise en charge initiale, aucun patient n'a reçu d'inhibiteur de MET.

Dix-neuf patients sur 27 (70.37%) ont reçu un traitement systémique en première ligne.

Sur ces 19 patients, 13 (68.42%) ont reçu de la chimiothérapie, 5 (26.32%) ont reçu de l'immunothérapie et 1 patient (5.26%) a reçu une association de chimio-immunothérapie (Figure 31).

Le taux de réponse à l'immunothérapie (avec ou sans chimiothérapie) était de 33% (2 patients sur 6). Le taux de réponse à la chimiothérapie seule était de 23% (3 patients sur 13).



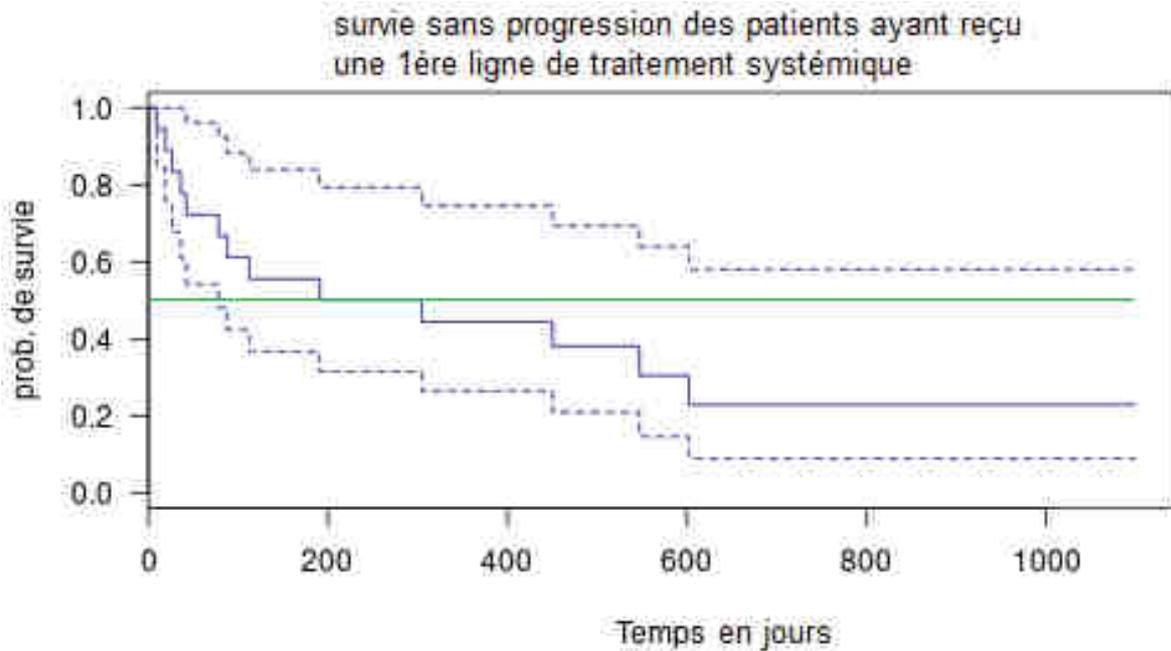
**FIGURE 31: TRAITEMENT REÇU PAR LES PATIENTS EN PREMIÈRE LIGNE. CHIMIOTHÉRAPIE SEULE, IMMUNOTHÉRAPIE SEULE OU ASSOCIATION CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIE**

Pour chaque patient, le nombre de lignes thérapeutiques a été relevé. Sept patients (25,9%) n'ont reçu aucun traitement systémique. Neuf patients (33,33%) ont reçu une seule ligne de traitement, 3 patients (11,11%) ont reçu 2 lignes, 5 patients (18,52%) ont reçu 3 lignes, 2 patients (7,41%) ont reçu 4 lignes et 1 patient (3,70%) a reçu 5 lignes de traitement.

Chez les 10 patients exprimant un taux de PDL1 > 50% qui ont reçu un traitement systémique, 4 ont reçu de la chimiothérapie et 6 ont reçu de l'immunothérapie en première ligne.

### 7) Survie sans progression

Chez les patients ayant reçu un traitement systémique de première ligne (chimiothérapie, immunothérapie ou association des 2), la médiane de survie sans progression était de 248 jours (8,2 mois) (Figure 32).



**FIGURE 32: COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU UNE PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT SYSTÉMIQUE.**

Les patients ayant reçu une première ligne de chimiothérapie avaient une médiane de survie sans progression de 320 jours (10,5 mois), et les patients traités par une première ligne d'immunothérapie seule (ou pour un patient associée à une chimiothérapie) avaient une médiane de survie sans progression de 196 jours (6,4 mois), cette différence n'est pas statistiquement significative (Statistique du test ( $\chi^2$ ) : 0,35, p-value: 0,55) (Figure 33).

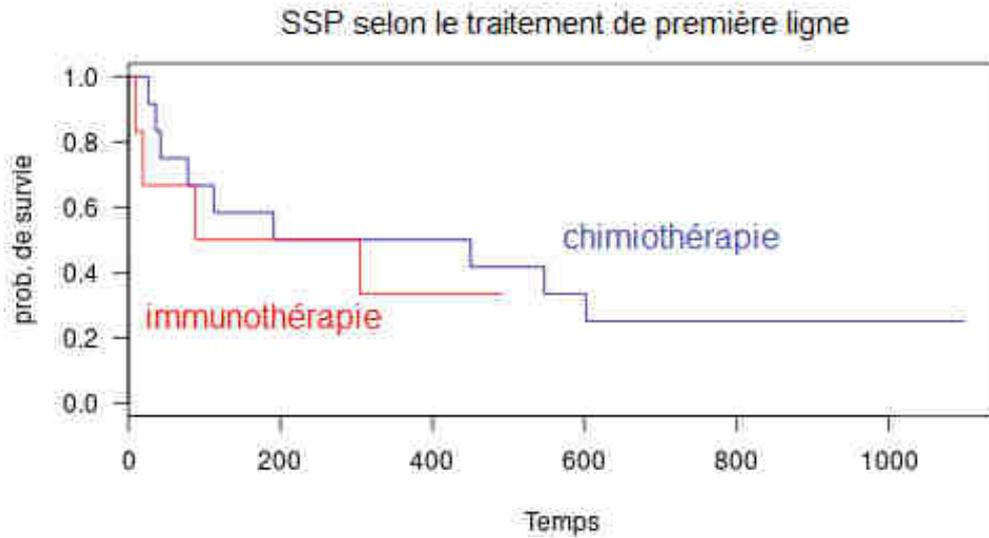


FIGURE 33: COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION APRÈS UN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE CHEZ LES PATIENTS SOUS CHIMIOTHÉRAPIE (COURBE BLEUE) ET CHEZ LES PATIENTS SOUS IMMUNOTHÉRAPIE SEULE OU ASSOCIÉE À UNE CHIMIOTHÉRAPIE (COURBE ROUGE).

#### 8) Survie globale

Seize patients sont décédés au cours du suivi, soit 59.26% des patients.

La médiane de survie était de 574 jours (IC 95% [215 – NA]), soit 18,87 mois (Figure 34).

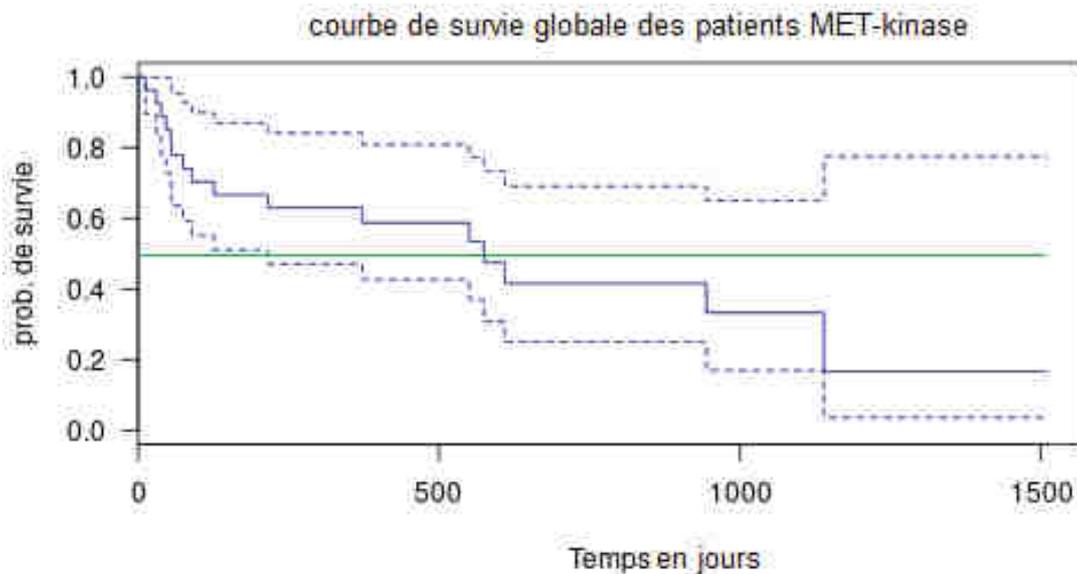
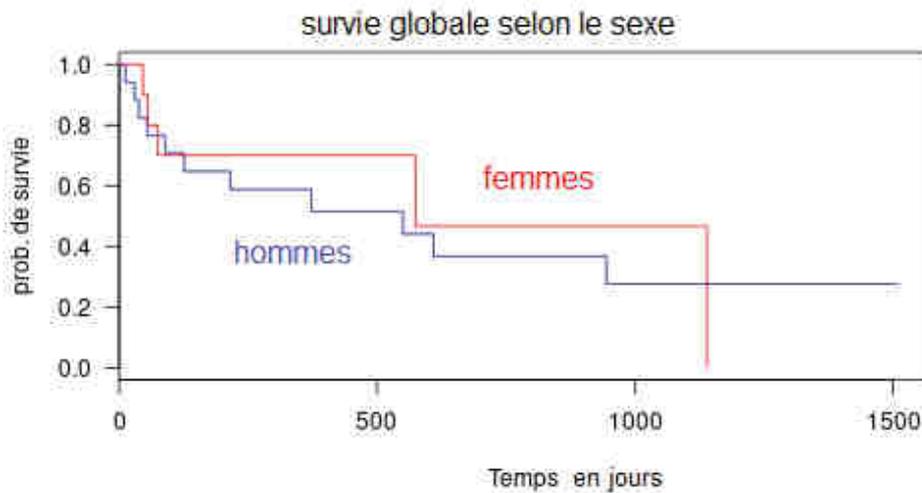


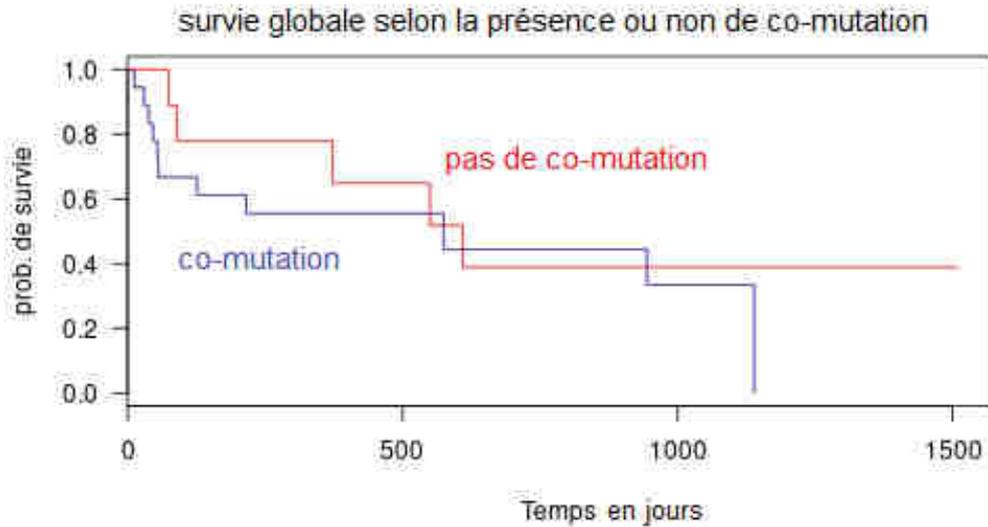
FIGURE 34: COURBE DE SURVIE DES PATIENTS MUTÉS MET KINASE. PROBABILITÉ DE SURVIE DANS LE TEMPS (EN JOURS), SELON LA MÉTHODE DE KAPLAN MEIER, AVEC INTERVALLE DE CONFIANCE À 95%. MÉDIANE DE SURVIE EN VERT.

Les analyses de survie n'ont pas montré de différence de survie statistiquement significative entre les hommes qui avaient une médiane de survie de 550 jours, et les femmes qui avaient une médiane de survie de 574 jours (Statistique du test ( $\chi^2$ ) : 0.2587099837081 ;  $p= 0.61$ ) (Figure 35).



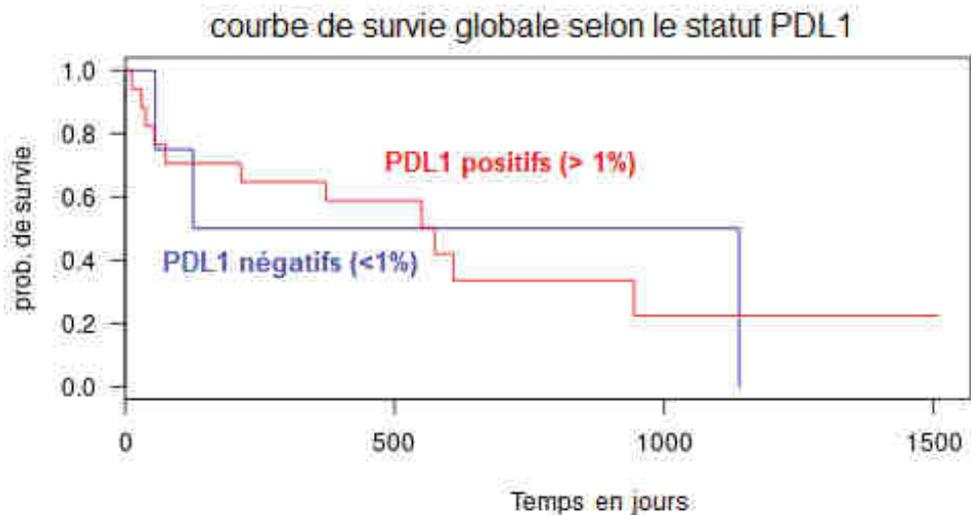
**FIGURE 35: COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE GLOBALE ENTRE LES HOMMES (EN BLEU) ET LES FEMMES (EN ROUGE)**

Il n'y a pas non plus de différence de survie globale entre les patients ayant au moins une co-mutation qui avaient une médiane de survie de 574 jours (18.9 mois) et les patients n'ayant pas de co-mutation qui avaient une médiane de survie de 609 jours (20 mois) (Statistique du test ( $\chi^2$ ) : 0.45129789294799,  $p=0.50$ ) (Figure 36).



**FIGURE 36:** COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE ENTRE LES PATIENTS AYANT UNE CO-MUTATION (ROUGE) ET LES PATIENTS N'AYANT PAS DE CO-MUTATION (BLEU).

Concernant le statut PDL1, la comparaison entre les patients PDL1 positifs (médiane de survie à 574 jours soit 18,9 mois) et les patients PDL1 négatifs (médiane de survie à 632 jours soit 20,8 mois) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de survie globale (Statistique du test ( $\chi^2$ ) : 0.0095353206736205,  $p=0,9$ ) (Figure 37).



**FIGURE 37:** COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE GLOBALE ENTRE LES PATIENTS PDL1 POSITIFS (COURBE ROUGE) ET LES PATIENTS PDL1 NÉGATIFS (COURBE BLEUE).

#### IV. Discussion

Les mutations MET kinase sont des mutations rarement mises en évidence chez des patients atteints d'un CBPNC naïfs de thérapie ciblée. Leur impact sur la cancérogénèse n'est pas défini, et nous ignorons si ces patients pourraient bénéficier d'ITK MET. L'objectif de notre travail était de décrire les caractéristiques des patients mutés MET kinase. Pour ce faire, nous avons récolté les dossiers des patients mutés MET kinase, identifiés sur les plateformes de biologie moléculaire du CHRU de Lille et du CHRU de Strasbourg.

##### 1) Rôle des mutations du domaine kinase de MET dans la cancérogénèse

Le rôle des mutations MET kinase dans la survenue de la cancérogénèse n'est pas établi, et il est nécessaire pour le clinicien de savoir s'il s'agit d'une mutation driver, potentiellement accessible à une thérapie ciblée, ou à un simple variant sans pouvoir pathogène. Dans notre cohorte, aucun patient n'a bénéficié d'une thérapie ciblée anti-MET en raison de l'absence de données sur l'impact de ces mutations sur le développement du cancer.

La prédiction du pouvoir pathogène d'une mutation repose sur plusieurs arguments :

- La rareté du variant, qui ne devrait pas être retrouvée chez des sujets sains.
- L'existence de cas cliniques mettant en évidence la mutation chez des patients ayant un cancer.
- La démonstration du pouvoir transformant de la mutation dans des études pré-cliniques, à la fois in vitro sur lignées cellulaires, et in vivo sur des modèles animaux. En effet le meilleur modèle pour démontrer le pouvoir transformant d'une mutation est sa capacité à induire des tumeurs chez la souris.

- Le caractère exclusif des autres drivers (ce qui permet de distinguer les mutations drivers, qui sont suffisantes pour induire le cancer, des mutations « *passengers* », qui accompagnent les mutations drivers).
- La sensibilité - préclinique et chez l'homme - des tumeurs à l'inhibition sélective de la voie de signalisation dérégulée.

En effet la mise en évidence d'une mutation d'un oncogène ne préjuge pas de son rôle dans la cancérogénèse. Il est nécessaire d'étudier les conséquences fonctionnelles de ces mutations via des études *in vitro*. Un exemple parlant est celui de la mutation MET T992I, identifiée pour la première fois par Schmidt et al dans un cas de cancer rénal papillaire. Les études fonctionnelles n'ont pas permis de montrer une différence de capacité de transformation ni de phosphorylation, suggérant que ces allèles ne sont pas transformants (50). Cette hypothèse est renforcée par le fait que ce variant est présent dans une grande variété de cancers, de même que chez des sujets sains.

Cependant, il n'est pas exclu que ces mutations puissent jouer un rôle dans l'oncogénèse de manière différente, telle que l'induction de changements dans la migration ou la différenciation cellulaire. D'une certaine manière, ces mutations pourraient prédisposer un individu au cancer lorsqu'ils sont combinés à un oncogène qui induit la prolifération cellulaire. On parlerait alors de mutation « *passenger* » plutôt que de mutation driver. Une mutation *passenger* est une mutation d'un gène qui n'est pas suffisante à elle seule pour induire la cancérogénèse, mais qui accompagne une mutation driver.

C'est pourquoi la mise en évidence de co-mutation dans les gènes drivers a un intérêt majeur dans l'étude des patients mutés MET kinase.

**Dans notre cohorte, la moitié des patients ne présentaient pas de co-mutation détectée par le panel NGS.** Chez ces patients, soit le cancer n'est pas dépendant d'une mutation driver (dans de nombreux cancers aucune mutation driver n'est retrouvée), soit la mutation MET kinase serait une mutation driver.

**Pour l'autre moitié des patients porteurs d'une co-mutation, la mutation MET kinase pourrait avoir un poids moins important dans la cancérogénèse et n'être qu'une mutation *passenger*.**

La fréquence élevée de co-mutations de gènes drivers est un élément fort, suggérant que les mutations MET kinase ne sont pas un événement oncogénique majeur. Autre élément en faveur de cette hypothèse, la proportion faible de non-fumeurs suggère là encore que ces cancers, pour survenir, ont nécessité la puissance mutagène des carcinogènes du tabac et l'accumulation de plusieurs altérations (modèle de cancérogénèse multi-étapes). Les mutations MET kinase ne seraient alors qu'une de ces altérations, alors que les drivers oncogéniques surviennent généralement chez des non-fumeurs (où la tumeur ne nécessite que le driver oncogénique et pas/peu d'autres altérations).

L'autre argument en faveur du statut de *passenger* de la mutation MET est son caractère pro-métastatique (29). Ainsi l'activation de MET pourrait favoriser la survenue de métastases sans forcément être à l'origine de la tumeur.

Il serait pertinent dans les futures études cliniques, de comparer les réponses aux ITK-MET entre un groupe de patients n'ayant pas de co-mutation par rapport à un groupe ayant une co-mutation d'oncogène driver, afin de mieux apprécier l'impact de la mutation MET-kinase sur la cancérogénèse.

## 1. Analyse bibliographique des mutations identifiées

**Afin de prédire le pouvoir pathogène des mutations MET kinase identifiées dans notre cohorte, chaque mutation a fait l'objet d'une recherche sur la base de données COSMIC** (catalogue of somatic mutations in cancer), version 94, mise à jour le 28/05/2021. C'est une base de données en ligne de mutations acquises somatiques, trouvées dans le cancer chez l'Homme. Elle rassemble des données à partir d'articles de la littérature scientifique et du screening moléculaire à grande échelle du Cancer Genome Project de l'Institut Sanger.

De plus, chaque mutation a été recherchée sur les bases de données répertoriant les variants génétiques (Varsome <https://varsome.com>, OMIM <https://www.omim.org> et ClinVar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) et sur le moteur de recherche Pubmed.

### i Les mutations de l'exon 15

La mutation c.3083-2A>G a été retrouvée chez un patient, elle a pour conséquence un saut de l'exon 15. Elle n'a pas été retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3290A>G a été retrouvée chez trois patients, elle a pour conséquence la substitution d'une Histidine par une Asparagine en position 1097 (H1097R). Cette mutation a été retrouvée sur la base de données COSMIC dans un cas de méningiome de grade 2 (51). Sur ClinVar, cette mutation a été répertoriée dans un cas de cancer rénal et dans un syndrome de prédisposition aux cancers héréditaires en tant que mutation germinale, cependant elle a été classée comme un variant de signification indéterminée. Cette mutation n'a fait l'objet d'aucune étude fonctionnelle.

La mutation c3141DUP a été retrouvée chez un patient. Cette mutation n'est pas retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3314-1G>A, a été retrouvée chez un patient. Elle a pour conséquence très probable un saut de l'exon de 16. Cette mutation n'est pas été retrouvée sur les différentes bases de données ni dans la littérature.

## ii Les mutations de l'exon 16

Sept patients étaient porteurs d'une mutation ponctuelle dans l'exon 16, permettant d'identifier quatre mutations de l'exon 16 différentes: la c.3314G>T, la c.3334C>T, la c.3335A>T et la c.3348G>T.

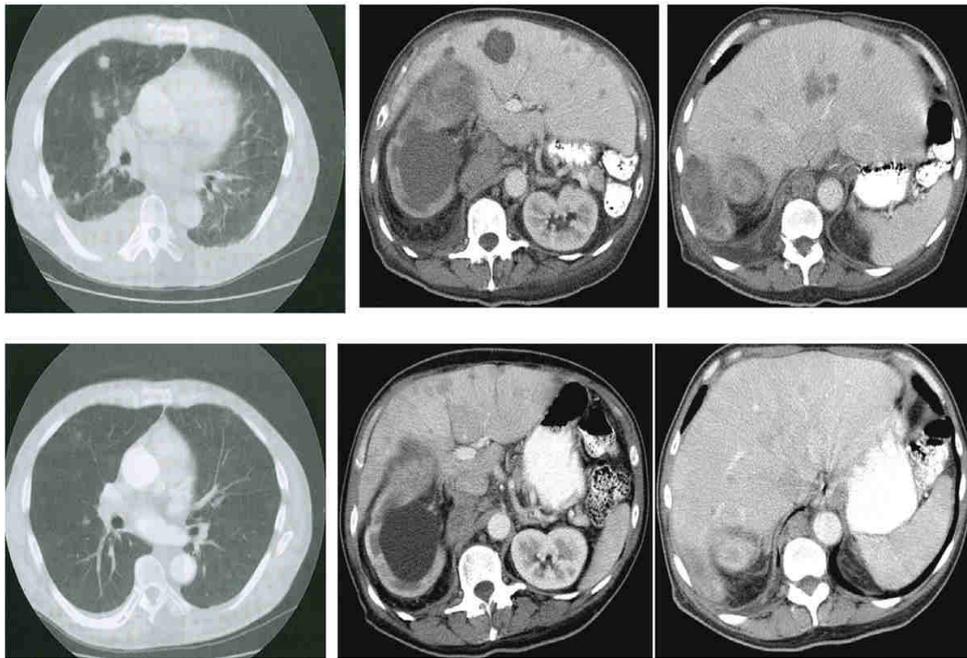
La mutation la plus fréquente, retrouvée chez quatre patients, était la c.3334C>T, ayant pour conséquence la substitution d'une Histidine par une Tyrosine en position 1112 (H1112Y). Cette mutation a été répertoriée dans plusieurs types de cancers sur la base de données COSMIC : dans un cas de keratocyste odontogénique, dans cinq cas de carcinomes rénaux papillaires, dans deux cas de cancers du poumon, dans un cas de cancer de l'œsophage et dans un cas de cancer de la thyroïde.

Concernant les deux cas de cancers du poumon, l'un était atteint d'une tumeur pulmonaire pléomorphe (52), l'autre d'un adénocarcinome (53).

Cette mutation a fait l'objet d'études fonctionnelles in vitro, son introduction par transfection au sein de cultures cellulaires conduit à une phosphorylation constitutive du récepteur MET, laissant présager son potentiel transformant (54).

De plus cette mutation a été décrite chez un patient muté MET exon 14 traité par glesatinib (ITK-MET de type II), et a été qualifiée de mutation de résistance dans ce contexte (55).

Une autre mutation qui intéresse le même codon mais qui aboutit à un acide aminé différent est la c.3335A>T ayant pour conséquence la substitution de l'Histidine en Leucine en position 1112 (H1112L). Cette mutation est retrouvée dans deux cas de cancers du rein papillaires sur la base de données COSMIC. Elle a fait l'objet d'études fonctionnelles qui ont démontré sa capacité à activer constitutivement le récepteur MET. Un cas clinique publié en 2016 décrivait une patiente atteinte d'un cancer rénal muté MET H1112L ayant répondu à un ITK-MET, le crizotinib, après échec du Tivantinib (un inhibiteur non compétitif de l'ATP dirigé contre MET) (56) (Figure 38). Par ailleurs, des études ont montré que le Tivantinib était un très mauvais inhibiteur de MET, et que la molécule agissait plutôt comme un inhibiteur de CDK.



**FIGURE 38: CAS CLINIQUE D'UNE PATIENTE MUTÉ MET H1112L. SÉRIE SUPÉRIEURE: SCANNER THORACIQUE AVANT TRAITEMENT. SÉRIE INFÉRIEURE: SCANNER THORACIQUE APRÈS 2 MOIS DE TRAITEMENT PAR CRIZOTINIB. ISSU DE STEIN ET AL, 2015.**

La mutation c.3314G>T a pour conséquence la substitution d'une Glycine en Valine en position 1105 (G1105V). Cette mutation n'est pas répertoriée dans la base de données COSMIC.

La mutation c.3348G>T, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une Leucine par une Phenylalanine en position 1116 (L1116F). Cette mutation n'a pas non plus été recensée dans la base de données COSMIC.

Les conséquences fonctionnelles de ces deux dernières mutations ne sont pas connues.

### iii Les mutations de l'exon 17

Sept patients étaient porteurs d'une mutation dans l'exon 17 de MET.

La mutation c.3407T>A, identifiée chez une patiente, a pour conséquence la substitution d'une Isoleucine par une Lysine en position 1136 (I1136K). Cette mutation n'est pas retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3397A>G, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une Isoleucine par une Valine en position 1133 (I1133V). Cette mutation n'est pas retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3410G>C, identifiée chez un patient, aboutit à la substitution d'une glycine par une alanine en position 1137. Cette mutation G1137A est répertoriée dans la base de données COSMIC dans un cas de mésothéliome pleural malin (57).

La mutation c.3485G>T, identifiée chez un patient, aboutit à la substitution d'une Glycine par une Valine en position 1162 (G1162V). Cette mutation n'est pas retrouvée dans la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3534G>T, identifiée chez un patient, aboutit à la substitution d'une Méthionine par une Isoleucine en position 1178 (M1178I). Cette mutation a été retrouvée chez un homme de 68 ans atteint d'un mélanome (58).

La mutation c.3433G>A aboutit à la substitution d'un glutamate par une lysine en position 1145 (E1145K). Elle est retrouvée dans un cas de cancer rénal comme mutation germinale sur *ClinVar* (59). Les algorithmes développés pour prédire l'effet de cette mutation sur la structure et la fonction de la protéine (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD) suggèrent tous que ce variant altère probablement la fonction de la protéine MET, mais aucune étude fonctionnelle ne l'a confirmé, et sa signification clinique n'est pas certaine.

La mutation c.3435G>T retrouvée chez un patient a pour conséquence la substitution d'un Glutamate par un Aspartate en position 1145 (E1145D). Cette mutation n'est pas répertoriée dans la base de données COSMIC ni dans la littérature.

#### iv Les mutations de l'exon 18

La mutation c.3613C>G, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une glutamine par du glutamate en position 1205 (Q1205E). Elle n'est pas retrouvée dans la base de données COSMIC ni dans la littérature.

La mutation c.3637C>T, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une leucine en Phénylalanine en position 1213 (L1213F). Sur la base de données COSMIC, cette mutation est retrouvée dans un cas de carcinome rénal papillaire (60) et chez un homme de 79 ans, non-fumeur, atteint d'un adénocarcinome pulmonaire (61). Ce variant est également répertorié sur *ClinicalVar* dans un cas de carcinome rénal. Dans une étude clinique, un patient porteur de cette

mutation a reçu un traitement par crizotinib via la programme Acsé crizotinib (62). Dans cette étude, aucun des patients mutés MET kinase n'a répondu au crizotinib (sans que les réponses au traitement ne soient détaillées dans la publication).

Les algorithmes prédictifs des effets de la mutation sur la fonction de la protéine sont discordants et ne permettent pas de conclure quant à son impact clinique.

Sur le même codon, la mutation c.3637C>G a été retrouvée chez un patient, elle a pour conséquence la substitution d'une leucine par une valine en position 1213 (L1213V). Sur la base de données COSMIC, cette mutation a été retrouvée dans un cas de carcinome papillaire rénal, en tant que mutation somatique (42).

#### v Les mutations de l'exon 19

Cinq patients avaient une mutation dans l'exon 19 de MET.

La mutation c.3712G>A a pour conséquence la substitution d'une valine par une isoleucine en position 1238 (V1238I). Sur la base de données COSMIC cette mutation a été retrouvée dans un screening moléculaire à grande échelle d'une lignée cellulaire de cancer rénal à cellules claires (63).

Dans la littérature, cette altération a été retrouvée chez un patient français atteint d'un carcinome rénal papillaire (54).

En 1997, elle fut l'une des premières mutations de MET ayant été démontrée comme activatrice dans les études pré-cliniques menées par l'équipe de Jeffers, qui étudiait alors les mutations de MET dans le cancer du rein papillaire. Dans cette étude, les cellules mutées avaient une activité tyrosine kinase modérément augmentée par rapport à l'allèle sauvage. De plus les cellules porteuses de la mutation formaient des tumeurs chez des souris immunodéprimées (64). Pour toutes ces raisons, cette

mutation a été classée comme pathogénique par le système d'évaluation d'Ambry genetics (centre de recherche américain qui étudie entre autres les conséquences des variants génétiques chez l'Homme) et par OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). En 2013, cette mutation a été démontrée comme étant sensible au Tepotinib dans des études précliniques sur cultures cellulaires (65).

La mutation c.3760A>T, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une sérine par une cystéine en position 1254 (S1254C). Cette mutation n'est ni retrouvée sur la base de données COSMIC, ni dans la littérature.

La mutation c.3758A>G, retrouvée chez un patient, a pour conséquence la substitution d'une tyrosine par une cystéine en position 1253 (Y1253C). Elle n'est pas retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature. Cependant la mutation Y1253D intéressant le même codon a été retrouvée chez 21 patients dans une cohorte de 151 cas de cancers épidermoïdes de la tête et du cou traités par radiothérapie et a été associée à un surrisque d'évolution métastatique (66).

La mutation c.3747T>A a pour conséquence la substitution d'un acide aspartique par un acide glutamique en position 1249 (D1249E). Cette mutation n'est pas retrouvée sur la base de données COSMIC ni dans la littérature. En revanche sur ce même codon, la substitution de l'acide aspartique par une asparagine (D1249N) a été retrouvée dans un cas de mélanome sur la base de données COSMIC (67).

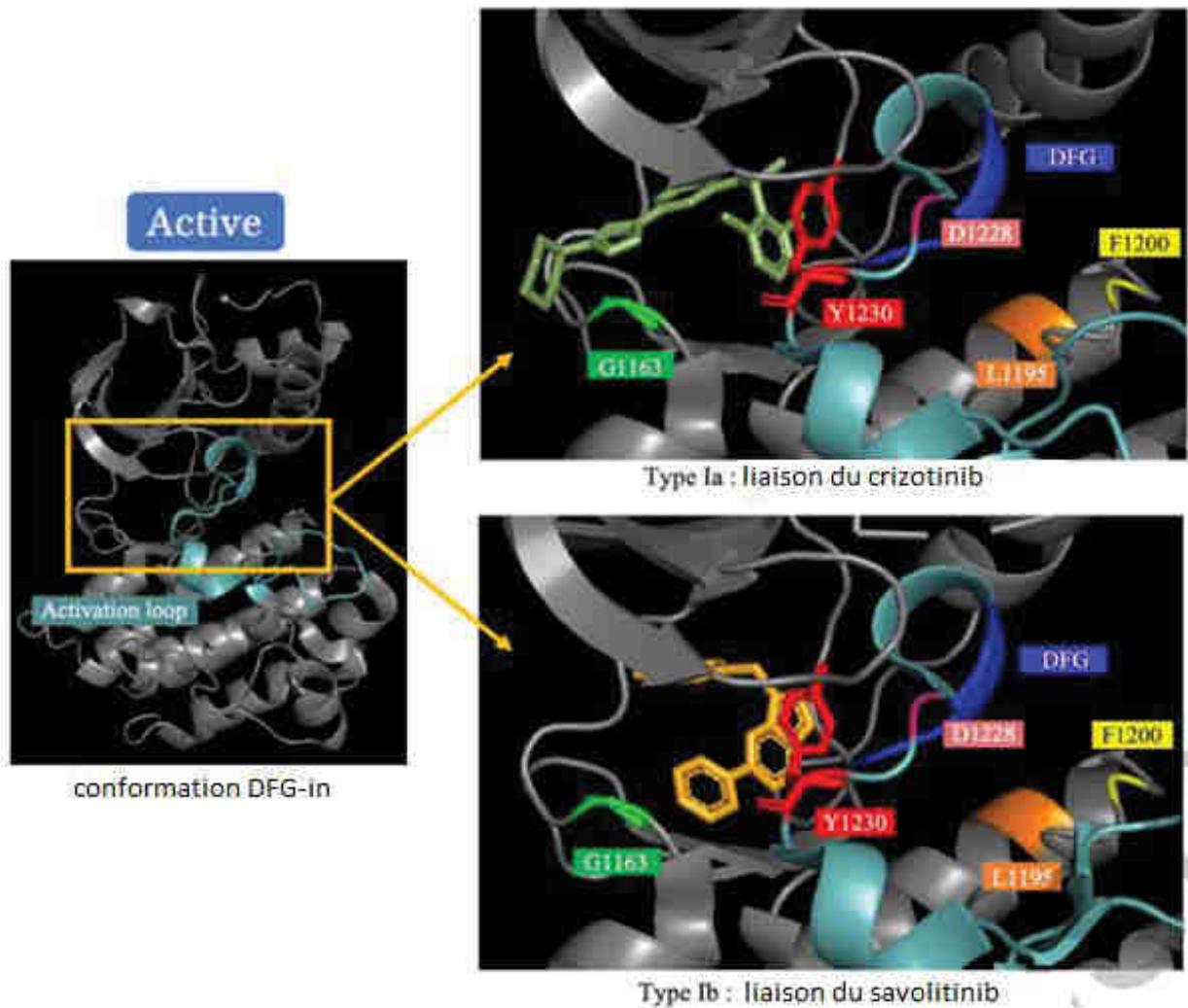
**Au final, les mutations retrouvées dans notre cohorte ont été très peu décrites, et seules les mutations H112Y, H112L et V1238I ont déjà fait l'objet d'études fonctionnelles. Nous avons identifié 13 mutations MET kinase inédites n'ayant jamais été rapportées dans la base COSMIC.**

Les études fonctionnelles permettraient de confirmer l'hypothèse du rôle activateur des mutations sur le récepteur MET, il conviendrait ensuite de tester les ITK de MET pour chaque mutation. En effet, l'intérêt d'identifier et d'étudier ces mutations réside dans l'opportunité de proposer un traitement personnalisé à chaque patient, notamment via des thérapies ciblées anti-MET.

## 2) Les thérapies ciblées pour les patients mutés dans le domaine kinase de MET

**En raison de l'absence de données sur les conséquences fonctionnelles des mutations MET kinase identifiées dans notre cohorte, aucun patient de notre cohorte n'a été traité par ITK-MET.** A l'heure actuelle, plusieurs ITK-MET ont été développés et classés en différents types selon leur mode de liaison sur le domaine tyrosine kinase de MET (68).

Les inhibiteurs de type I sont des compétiteurs de l'ATP qui se lient à la poche de liaison à l'ATP lorsqu'elle est sous forme active. Ils sont ensuite classés en type Ia ou Ib selon leur interaction avec le résidu G1163 (Figure 39).



**FIGURE 39: REPRESENTATION 3D DU DOMAINE KINASE DE MET DANS SA CONFORMATION ACTIVE. MODELISATION DE LA LIAISON D'UN INHIBITEUR DE TYPE I (CRIZOTINIB) ET D'UN INHIBITEUR DE TYPE II (SAVOLITINIB). ADAPTÉ DE FUJINO ET AL (68).**

Les inhibiteurs de type II sont également des compétiteurs de l'ATP qui se lient dans la poche hydrophobe de liaison à l'ATP lorsqu'elle est sous forme inactive, ils bloquent alors l'enzyme dans sa forme inactive (Figure 40).

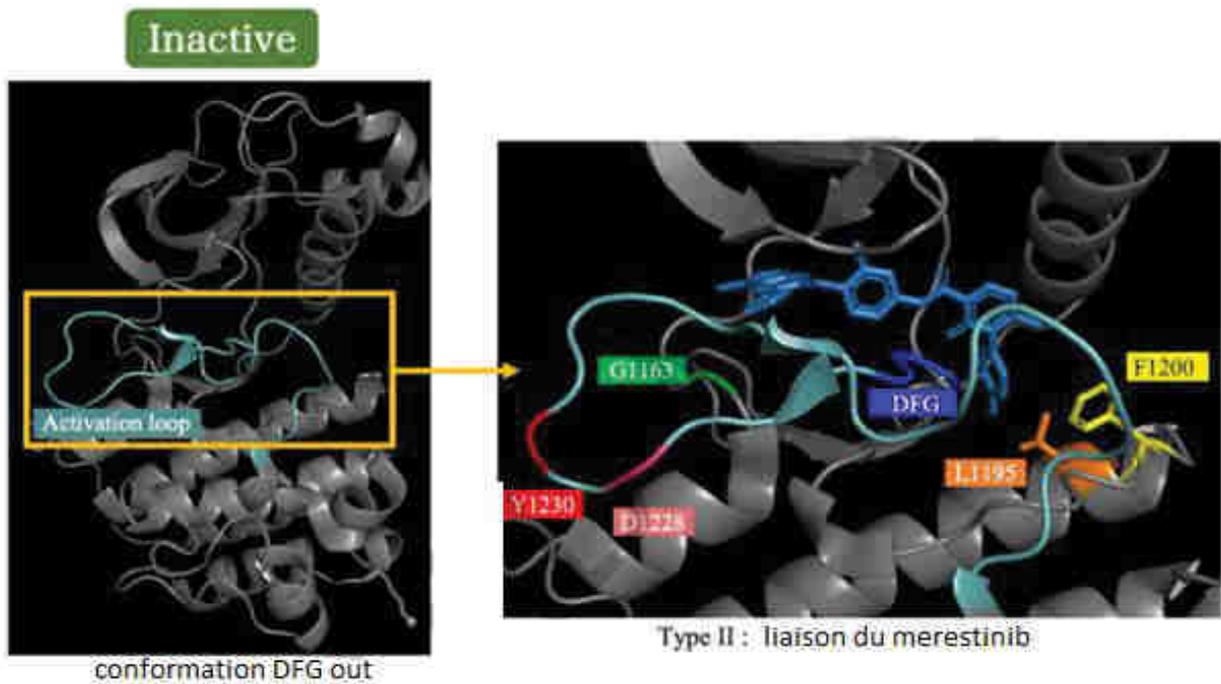
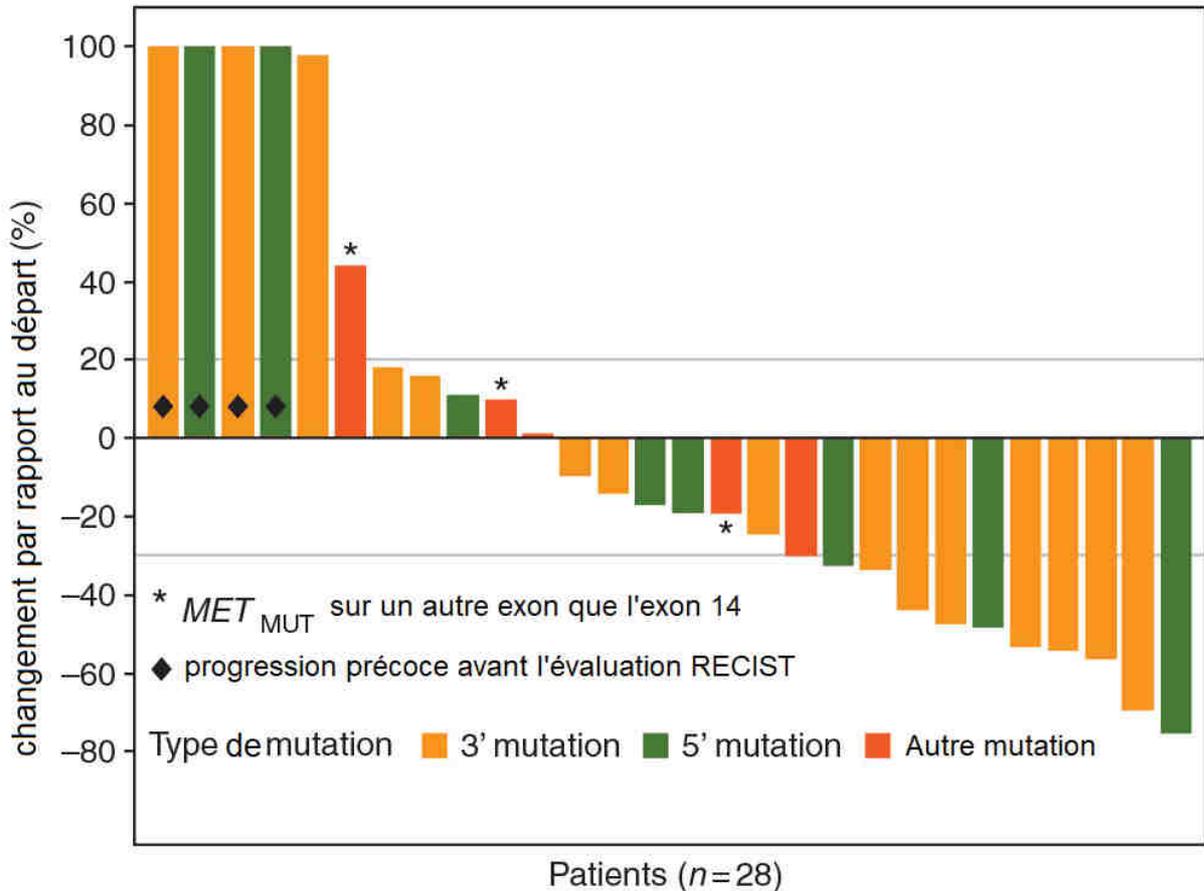


FIGURE 40: REPRESENTATION 3D DU DOMAINE KINASE DE MET DANS SA CONFORMATION INACTIVE. MODELISATION DE LA LIAISON D'UN INHIBITEUR DE TYPE II (MERESTINIB). ADAPTÉ DE FUJINO ET AL (68)

### 1. Les ITK MET de type Ia

En 2013, l'INCA a lancé le programme ACSé pour permettre à des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé ou métastatique d'avoir accès à des thérapies ciblées hors AMM. Dans ce cadre, 28 patients porteurs d'une mutation de MET ont été traités par Crizotinib, un ITK actif sur ALK, MET et ROS1. Parmi les 28 patients, 25 étaient mutés MET exon 14, et 3 patients étaient porteurs d'une mutation dans le domaine tyrosine kinase. Un patient avait une mutation D1151Y, les deux autres une mutation L1213F (62). Cette dernière mutation a été retrouvée chez un patient de notre cohorte. La réponse au crizotinib chez les 3 patients mutés MET kinase n'a pas été détaillée dans cette étude, seule la figure évaluant la meilleure réponse au traitement nous indique qu'un patient a progressé sous crizotinib (augmentation du volume cible de plus de 20%), et les 2 autres patients étaient considérés comme

stables (un patient avec augmentation du volume cible de moins de 20%, et un patient avec diminution du volume cible de moins de 30%) (Figure 41, voir les barres surmontées d'un astérisque). Ces résultats mitigés doivent être interprétés en sachant que le crizotinib n'est pas un inhibiteur de MET très puissant.



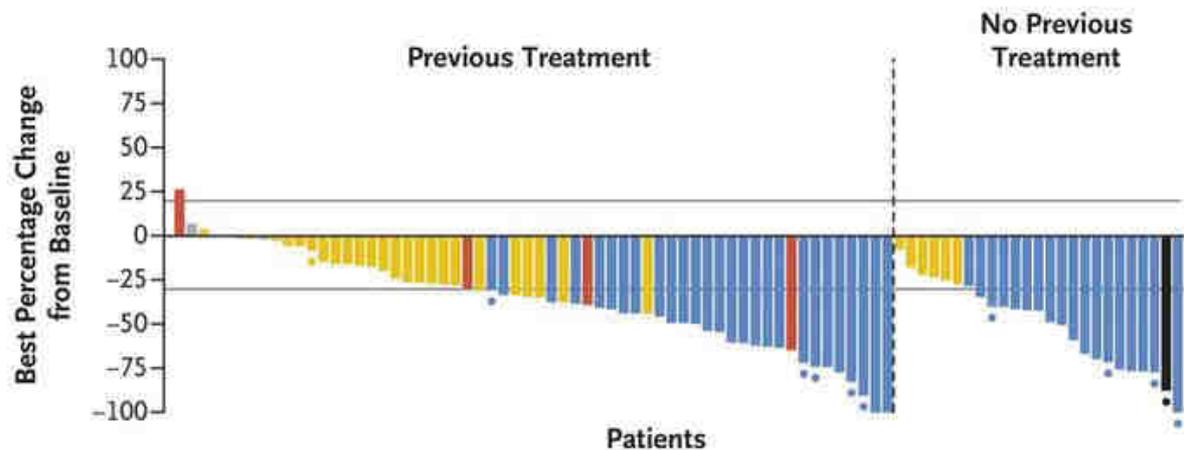
**FIGURE 41: RÉSULTATS DE L'ESSAI ACSÉ CRIZOTINIB, ISSU DE (62). POURCENTAGE DE CHANGEMENT DU VOLUME TUMORAL PAR RAPPORT À L'ÉTAT INITIAL APRÈS TRAITEMENT PAR CRIZOTINIB. LES PATIENTS MUTÉS MET KINASE SONT IDENTIFIÉS PAR UN ASTÉRISQUE.**

Dans l'essai Profile 1001, le crizotinib a été délivré à des patients atteints d'un CBPNC muté MET exon14 ; le taux de réponse objectif était de 32% et la médiane de survie sans progression de 7,3 mois (48) .

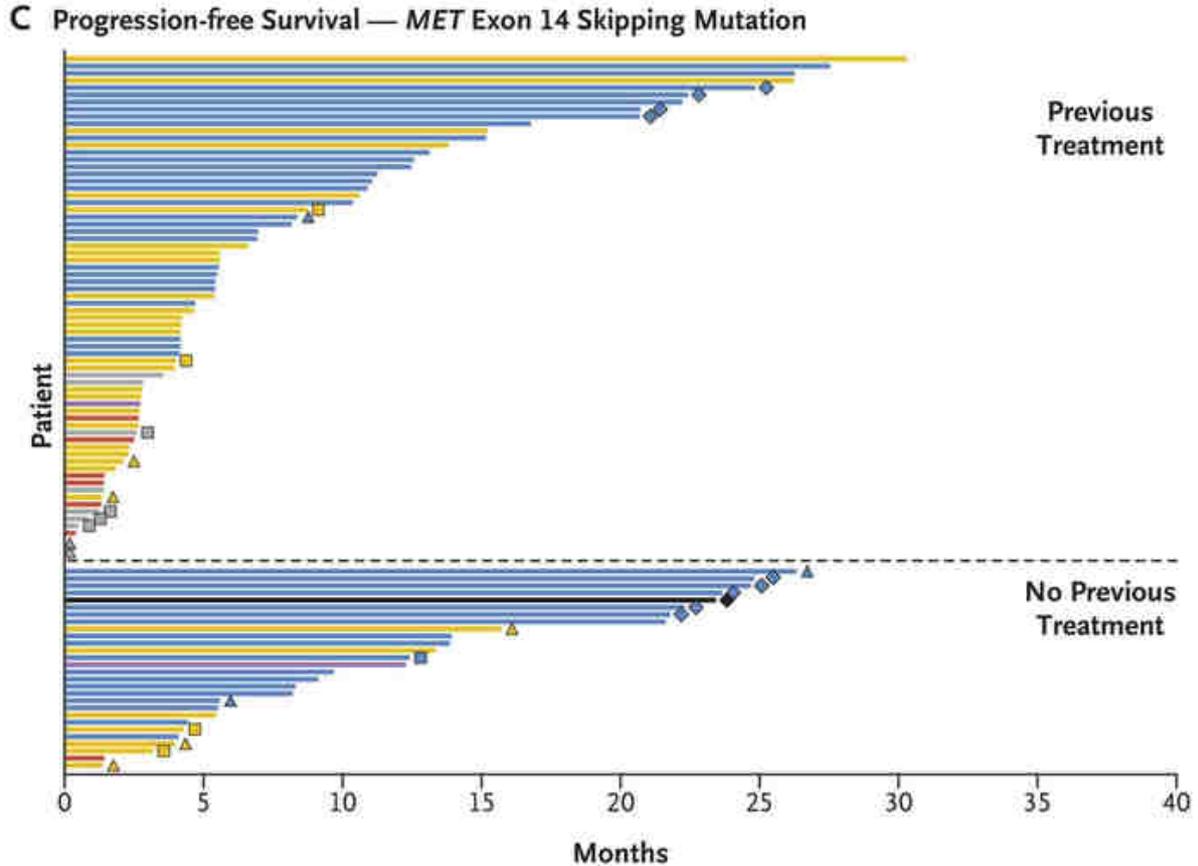
## 2. Les ITK MET de type Ib

Le Capmatinib est un ITK sélectif de MET qui a été testé dans l'essai GEOMETRY, chez des patients mutés MET exon 14, pré-traités ou non. Le taux de réponse objective était de 41% chez les pré-traités et de 68% chez les patients naïfs de traitement (Figure 42), avec une durée moyenne de réponse de 9.7 mois et 12.6 mois respectivement (Figure 43) (38). Sur la base de ces résultats, le capmatinib a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) aux USA en Mai 2020, en première ligne chez des patients atteints d'un CBNPC mutés MET exon14. Cependant, il n'y a aucune donnée d'efficacité du capmatinib sur les mutations kinase.

### A Best Response to Capmatinib — MET Exon 14 Skipping Mutation

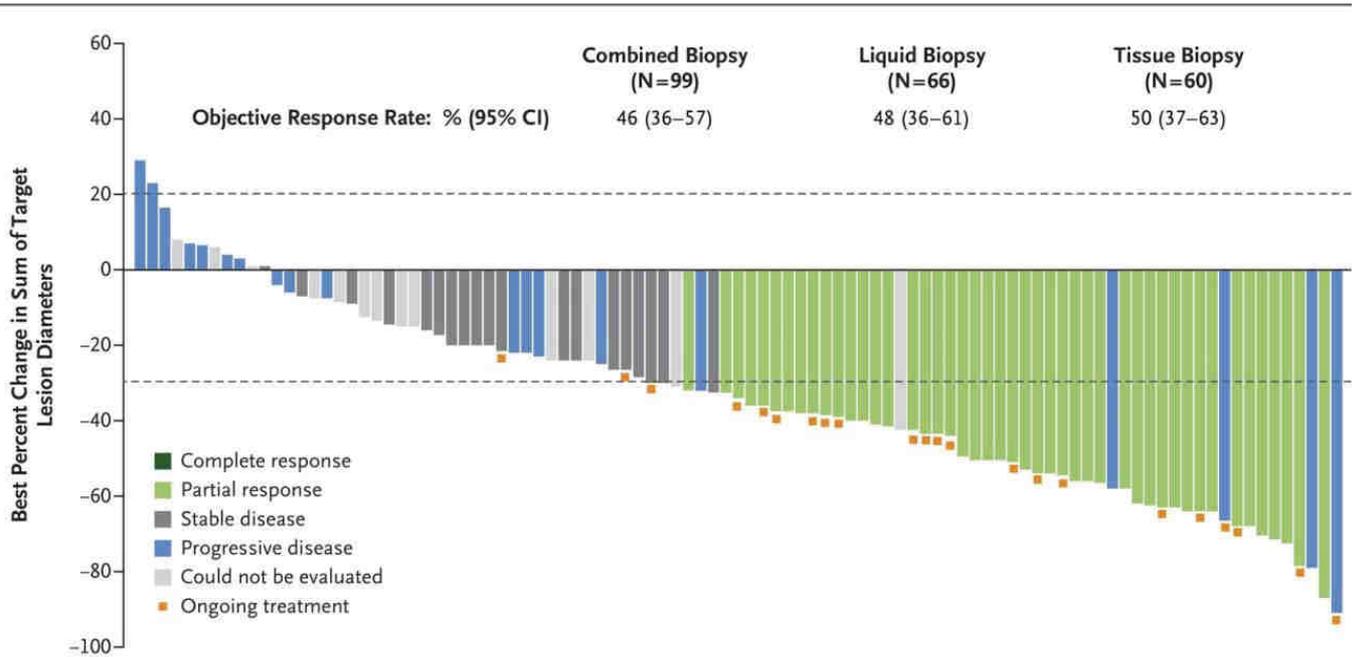


**FIGURE 42** RÉSULTATS DE L'ÉTUDE GEOMETRY EVALUANT LE CAPMATINIB CHEZ DES PATIENTS MUTÉS MET EXON 14. REPRÉSENTATION DE LA MEILLEURE RÉPONSE AU CAPMATINIB



**FIGURE 43: RÉSULTATS DE L'ÉTUDE GEOMETRY EVALUANT LE CAPMATINIB CHEZ DES PATIENTS MUTÉS MET EXON 14. REPRESENTATION DE LA SURVIE SANS PROGRESSION CHEZ DES PATIENTS PRÉ-TRAITÉS ET CHEZ DES PATIENTS NAIFS DE TRAITEMENT.**

Le Tepotinib est un ITK de MET hautement sélectif qui a été testé dans l'étude VISION, un essai de phase II ayant inclus des patients mutés MET exon 14. Dans cette étude, environ la moitié des patients étaient répondeurs (Figure 44). Avec une survie sans progression moyenne de 11 mois (41).



**FIGURE 44: RESULTATS DE L'ESSAI VISION EVALUANT LA REPONSE AU TEPOTINIB CHEZ DES PATIENTS MUTES MET EXON 14. TAUX DE RÉPONSE ET CHANGEMENT PAR RAPPORT À L'ÉTAT INITIAL DE LA TAILLE TUMORALE.**

Sur la base de ces résultats, le tepotinib a été le premier ITK MET approuvé au Japon chez les patients MET exon14 en Mars 2018. En Septembre 2019, le tepotinib a reçu la désignation de « Breakthrough Therapy » par la FDA (traitement innovant) pour les patients ayant un CBPNC muté MET exon 14 qui progressent après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (69).

Le Savolitinib est également un ITK hautement sélectif de MET, qui est testé en Chine dans un essai de phase II chez les patients ayant un carcinome pulmonaire sarcomatoïde ou un autre CBPNC avec un saut de l'exon 14 de MET. Le taux de réponse dans le groupe tumeurs sarcomatoïdes était de 55%, et de 50% dans les autres CBNPC (70).

### 3. Les ITK MET de type II

Le Cabozantinib est un inhibiteur multi kinase actif sur MET, VEGFR2, RET, KIT, TIE2, FLT1/3/4 et AXL. Il est déjà autorisé aux USA par la FDA pour le cancer médullaire de la thyroïde, le carcinome rénal à cellules claires et le carcinome hépatocellulaire. Dans un essai de phase II sur les tumeurs solides, le taux de réponse était de 10% dans les CBNPCs non sélectionnés, avec une survie sans progression moyenne de 4 mois. Des essais de phase II sélectionnant des patients porteurs d'une altérations de MET sont en cours (71).

Le Merestinib est un autre inhibiteur multi kinase dirigé contre MET, MST1R, FLT3, AXL, MERTK, TEK, ROS1, DDR1/2, et MKNK1/2. Un essai de phase II est en cours chez les patients MET exon14. Deux cas cliniques rapportent une réponse au merestinib chez des patients mutés MET exon 14 qui avaient développé une résistance au crizotinib ou au capmatinib.

Le Glesatinib est également un inhibiteur multi kinase de MET, AXL, VEGFR1/2/3, RON, et TIE-2. Il semble être actif chez des patients MET exon 14 résistants au crizotinib (72).

### 4. Autres inhibiteurs de MET

Le Glumetinib est un inhibiteur de MET hautement sélectif qui a démontré une activité équivalente au capmatinib dans une étude pré-clinique, des essais de phase I et II sont en cours.

Le S49076 est un inhibiteur multi kinase dirigé contre MET, AXL, MER, FGFR1-3 et Aurora B. Il a été testé dans un essai de phase II en combinaison avec le géfitinib chez des patients EGFR mutés qui ont acquis une résistance via une altération de MET ou de AXL.

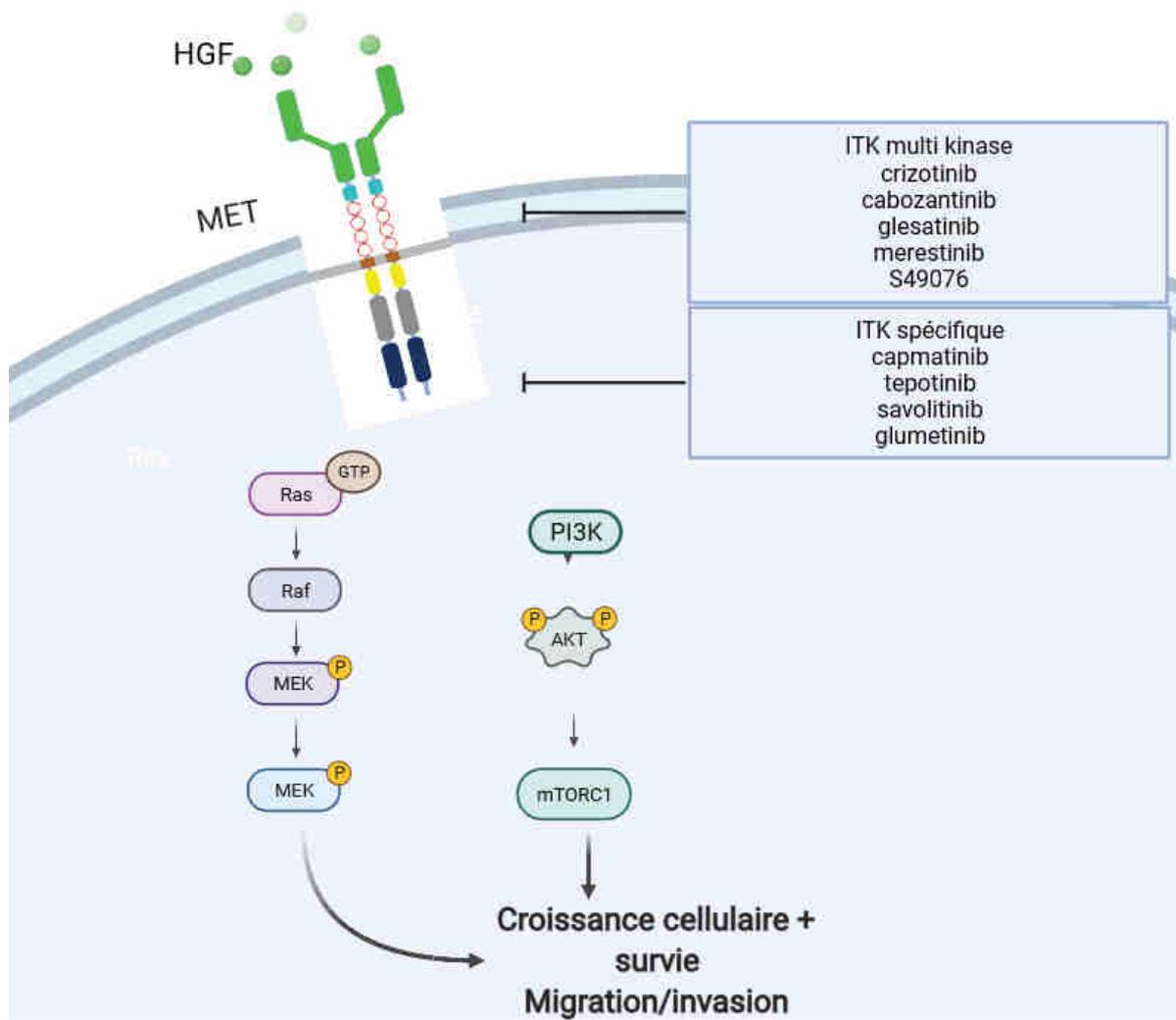


FIGURE 45: SCHÉMA REPRÉSENTATIF DES ITK - MET CLASSÉS SELON LEUR SPÉCIFICITÉ

**Le choix des ITK-MET à tester dans les études pré-cliniques portant sur les mutations MET-kinase sera déterminant.** Il devra être guidé par les données pré-cliniques déjà publiées (par exemple par les données sur l'efficacité de différents ITK-MET sur les mutations kinase dans le contexte de résistance dans les cellules

METexon14 (72)), et par les résultats des essais déjà publiés, afin de choisir entre inhibiteurs de type I ou de type II.

Les seuls essais cliniques ayant inclus des patients mutés MET-kinase ont été menés chez des patients atteints d'un cancer rénal papillaire. Dans un essai randomisé de phase II, 3 ITK MET différents (crizotinib, savolitinib, cabozantinib) ont été comparés au sunitinib (standard thérapeutique) chez des patients atteints d'un cancer rénal papillaire. Seul le Cabozantinib était plus efficace que le sunitinib (73). Cependant, dans cet essai, les patients n'étaient pas sélectionnés selon leur statut moléculaire (mutés MET ou non). Il sera déterminant de sélectionner des patients ayant une altération de MET dans les études ultérieures.

### 3) Résistance aux ITK de MET

Le développement des ITK-MET chez des patients ayant une amplification ou un saut d'exon 14 a eu pour corolaire la survenue de résistance au traitement. On distingue différents types de résistance selon le délai de survenue par rapport à l'introduction du traitement : la résistance primaire désigne l'absence de réponse initiale aux ITK chez des patients naïfs de traitement ; tandis que la résistance secondaire qualifie la rechute après une première phase de réponse au traitement.

#### 1. La résistance primaire

La résistance primaire aux ITK est définie par l'absence de réponse chez un patient muté MET pourtant naïf de thérapie ciblée. L'un des mécanismes avancés est la présence d'autres oncogènes drivers. Dans des études pré-cliniques, sur des modèles d'exon 14, il semblerait que des co-mutations sur les voies Ras-Raf-MAPK ou PI3K/AKT réduiraient la sensibilité aux ITK-MET (74).

**Dans notre cohorte, 12 patients étaient porteurs d'une co-mutation sur la voie RAS (6 KRAS, 3 NRAS, 1 BRAF, 1 EGFR, 1 PI3K). Chez ces patients, la prolifération cellulaire pourrait ne pas être dépendante de MET, et l'efficacité des ITK MET pourrait s'en trouver réduite.**

## 2. La résistance secondaire ou acquise

On distingue deux mécanismes de résistance acquise : le mécanisme "on-target" où la cible de l'ITK (donc MET) est modifiée, et le mécanisme "off-target" où d'autres acteurs des voies cellulaires by-passent la mutation MET. Dans une étude menée chez 20 patients MET exon-14 traités par ITK MET, les différents mécanismes de résistances ont été décrits, retrouvant 35% de résistance « on-target » et 45% de résistance « off-target » (Figure 46) (55).

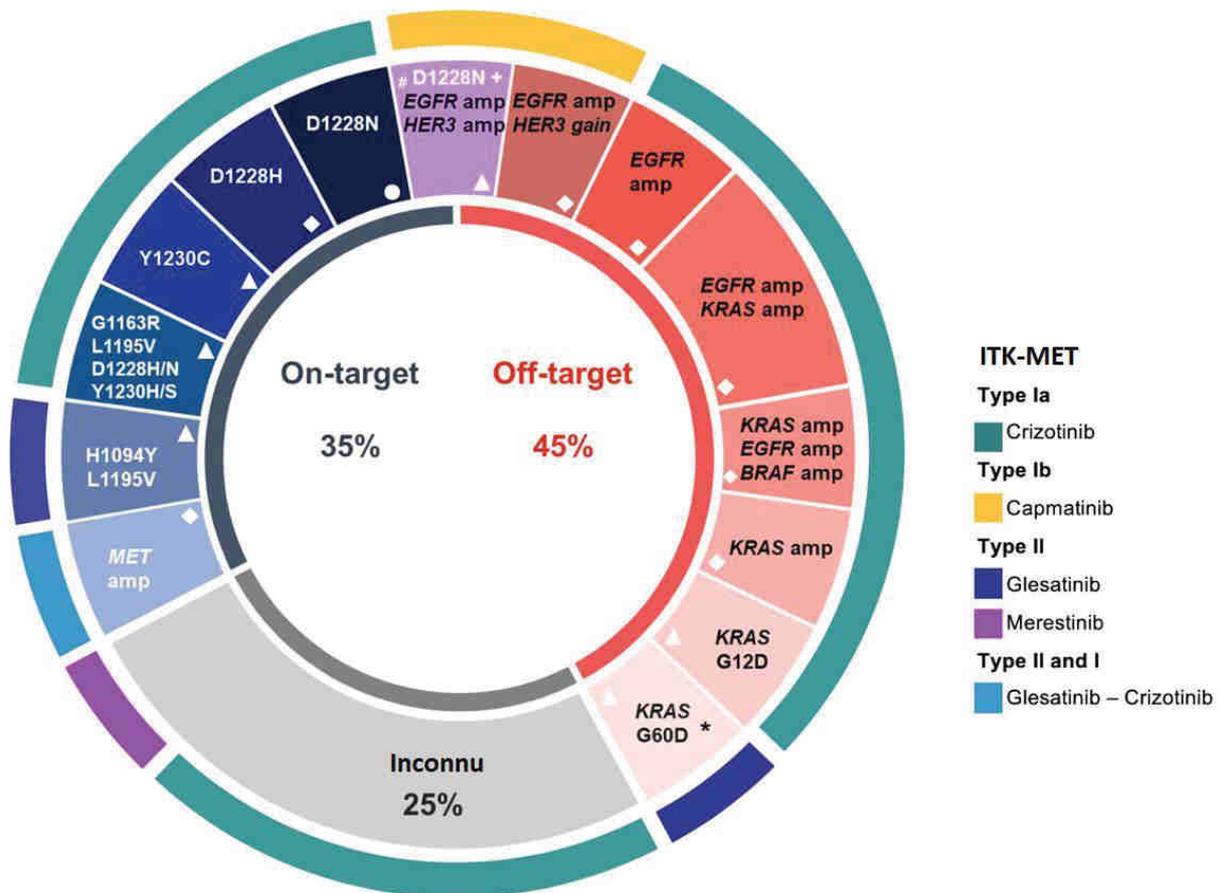


FIGURE 46: MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ACQUISE CHEZ 20 PATIENTS MET EXON 14 TRAITÉS PAR ITK MET. ADAPTÉ DE RECONDO ET AL, *CCR*, 2020.

### 3. Les mécanismes de résistance « on-target »

La résistance on-target a été d'abord observée chez des patients mutés MET exon 14 traités par crizotinib.

Dans des études pré-cliniques sur lignées cellulaires, une association a été montrée entre le type d'ITK-MET utilisés et la mutation secondaire identifiée. Par exemple, les acides aminés D1228 et Y1230 sont des sites fréquents de mutation secondaire sous inhibiteur de type I, alors que L1195 et F1200 sont des sites fréquents de mutation secondaire sous inhibiteurs de type II (

Figure 47) (68).

ITK	Type	G1090	V1092	H1094	Y1159	G1159	D1164	L1195	F1200	D1228	Y1230
<u>crizotinib</u>	<b>Ia</b>	A	I/L		H	R	G	V	I	•	•
<u>capmatinib</u>	<b>Ib</b>									•	•
<u>tepotinib</u>		A								•	•
<u>savolitinib</u>										•	•
<u>cabozantinib</u>	<b>II</b>				H			F/V	I/L	A/Y	
<u>merestinib</u>									I/L	Y	
<u>glesatinib</u>				Y				V	I/L	A	

Sites fréquemment modifiés sous ITK de type I

Sites fréquemment modifiés sous ITK de type II

• A/E/G/H/N/Y

• C/D/S/H/N

FIGURE 47: MUTATIONS SECONDAIRES ACQUISES SOUS ITK-MET. ADAPTÉ DE FUJINO ET AL, 2020.

Dans notre cohorte, la seule mutation qui a été décrite dans la littérature comme mécanisme de résistance aux ITK-MET était la mutation H1094Y. Elle a été décrite dans une étude chez un patient muté MET exon 14 traité par glesatinib (ITK-MET de type II). Dans la même étude, cette mutation semblait en revanche plus sensible au savolitinib (ITK-MET de type I) (55). Dans notre cohorte, nous l'avons retrouvée chez 4 patients pourtant naïfs de tout traitement. Ces patients seraient probablement plus à même de répondre au savolitinib qu'au glesatinib.

En cas de mutation de la cible, un changement d'ITK-MET pourrait s'avérer efficace pour contrer la résistance acquise. Dans une étude publiée en 2017, les auteurs se sont intéressés aux mécanismes de résistances survenant sur des fibroblastes mutés MET exon 14 traités par crizotinib (72). Ils ont identifié la survenue de mutations MET kinase (en plus de la mutation MET exon14) et ont ensuite testé d'autres ITK-MET sur chaque lignée cellulaire. Dans cette étude, un inhibiteur de type II (le glesatinib) était plus efficace que les inhibiteurs de type I sur les cellules résistantes mutées MET kinase (Figure 48).

	Type	boucle d'activation							Linker strand	$\alpha$ E Helix	$\beta$ 6 Strand
		WT	D1228H	D1228N	Y1230A	Y1230C	Y1230D	Y1230H	G1163R	L1195V	F1200I
Glesatinib	II	18	23	25	38	11	42	38	52	131	184
Crizotinib	Ia	37	199	322	367	124	194	275	164	192	374
Capmatinib	Ib	8	831E	3202	>10 $\mu$ M	1971	2516	2067	12	1132	343
Savolitinib	Ib	8	>10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M	2800	3400	1500	12	818	16
AMG-208	Ib	46	>10 $\mu$ M	35	>10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M					

Biochemical IC<sub>50</sub>s:   < 100 nmol/L      100 – 500 nmol/L      > 500 nmol/L

**FIGURE 48: SENSIBILITÉ DES DIFFÉRENTS INHIBITEURS DE MET (MESURÉE PAR L'IC50) SUR DES CELLULES MET EXON 14 AYANT ACQUIS UNE MUTATION DE RÉSISTANCE DANS LE DOMAINE KINASE DE MET. ISSU DE ENGSTROM ET AL (72)**

Cette étude menée dans un contexte de mutation MET exon14 nous donne une idée de l'efficacité des différents types d'inhibiteurs sur les mutations MET kinase, mais il n'est pas sûr que l'on puisse extrapoler ces résultats chez nos patients mutés MET kinase de novo. Cela dit, ces résultats in vitro peuvent constituer une première base de travail pour des études ultérieures sur les mutations MET kinase.

#### 4. Les mécanismes de résistances « off-target »

Les co-mutations dans les voies RAS-RAF-MAPK et PI3K/AKT ont également été rapportées comme résistance acquise aux ITK MET, sans savoir s'il s'agissait de

clones minoritaires présents avant l'ITK ou si les cellules tumorales ont acquis ces co-mutations pendant le traitement. On retrouve l'amplification et la mutation KRAS, la mutation du cadre de lecture de NF1, la mutation RASA1, l'amplification de BRAF, PIK3CA et MDM2 et l'amplification d'autres RTKs (EGFR, KIT et HER3).

**Chez les patients mutés MET-kinase, si les ITK-MET prouvent leur efficacité, il est fort à parier que les mêmes mécanismes de résistance puissent survenir. Il** conviendrait alors de traquer la résistance chez les patients progresseurs afin de proposer le traitement le plus adapté, en modifiant le type d'ITK MET pour les mutations « on-target », ou en ciblant les autres drivers oncogéniques pour les mutations « off-target ».

#### 4) MET et immunothérapie

Dans les études sur MET et immunothérapie, l'activation de MET semble induire l'expression de PDL1, contribuant à la suppression de la réponse immunitaire et à l'échappement tumoral au système immunitaire (75).

L'étude IMMUNOTARGET (76) a recueilli les données d'expression de PDL1 chez des patients atteints d'un CBPNC porteurs d'une altération moléculaire.

Dans cette étude, 36 patients étaient porteurs d'une altération de MET (amplification ou mutation MET exon 14). Vingt patients ont été testés pour le PDL1 : 75% étaient PDL1 positifs (>1%) et 46,7% avaient une expression supérieure à 50%. Dans notre cohorte, 81% des patients testés pour PDL1 étaient positifs et 57% avaient une expression supérieure à 50%. Dans l'étude IMMUNOTARGET, la médiane du taux d'expression de PDL1 était de 30%. Dans notre cohorte, elle était de 80% chez les 17 patients PDL1-positifs. Nos résultats ont été mis en regard dans le tableau 9.

TABLEAU 9: STATUT PDL1, MIS EN REGARD DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE IMMUNOTARGET

	Résultats de notre cohorte MET N=27		Résultats d'IMMUNOTARGET MET N=36	
Statut PDL1 disponible	N = 21		N = 20	
Statut PDL1				
<b>Négatif</b>	<b>4</b>	<b>19%</b>	<b>5</b>	<b>25%</b>
<b>Positif (&gt;1%)</b>	<b>17</b>	<b>81%</b>	<b>15</b>	<b>75%</b>
Taux d'expression de PDL1 <50%	9	42%	8	53.3%
≥50%	12	57%	7	46.7%
manquant	6		5	
Taux d'expression de PDL1 chez les positifs				
Médiane	80%		30%	
Minimum : maximum	0:100%		0:100%	
manquant	6		5	

Plusieurs analyses rétrospectives ont rapporté des résultats contradictoires sur la valeur prédictive des altérations de MET sur la réponse à l'immunothérapie. Dans notre cohorte, le taux de réponse à l'immunothérapie était de 33%. Les analyses de SSP ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative entre les 6 patients traités par immunothérapie (6,4 mois) et les 13 patients traités par chimiothérapie (10,5 mois). Dans l'étude IMMUNOTARGET, 36 patients mutés MET recevant de l'immunothérapie n'ont démontré qu'une activité limitée : taux de réponse de 16%, SSP de 3.4 mois et survie globale de 18.4 mois (76). Cependant des réponses durables ont été obtenues dans d'autres études (77). Dans ces études, l'immunothérapie semble avoir une moindre activité anti-tumorale chez les patients mutés MET comparativement aux ITKs et à la chimiothérapie. C'est pourquoi l'immunothérapie ne devrait être considérée qu'après l'échec d'autres

traitements, ou être testée en combinaison avec d'autres thérapies. Des essais combinant ITK-MET et immunothérapie sont en cours (78).

#### 5) Forces, limites et perspectives de cette étude

Notre travail est un travail original, qui s'est intéressé à une population de patients jamais décrite jusqu'ici. Il n'y a jamais eu de série publiée sur les mutations MET kinase dans le cancer du poumon. Vu la rareté des mutations kinase, le caractère multicentrique de notre étude a permis d'enrichir notre population et de renforcer la valeur de nos résultats. L'identification de drivers oncogénique a une pertinence clinique qui a pour but d'améliorer la prise en charge thérapeutique de ces patients. En France, nous avons la chance d'avoir accès à un screening moléculaire très complet au sein des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur le territoire, rendant possible l'identification de cibles thérapeutiques pour nos patients.

Cependant notre travail a aussi plusieurs limites. Malgré la participation de plusieurs centres, l'effectif des patients inclus est faible et les analyses statistiques doivent être interprétées avec prudence. C'est un travail rétrospectif qui a pour corollaire la possibilité de biais d'information.

Les perspectives sont désormais de poursuivre le recensement des patients mutés MET kinase via l'inclusion de nouveaux centres afin de mener une étude à plus grande échelle.

## V. Conclusion

Le cancer du poumon est le cancer qui occasionne le plus de décès à travers le monde. La mise en évidence de drivers oncogéniques a permis d'améliorer significativement la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC grâce au développement de thérapies ciblées. L'identification de cibles moléculaires poursuit son cours afin de proposer un traitement personnalisé au plus grand nombre de patients.

Le récepteur MET est un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans la survenue de certains CBPNC via son amplification ou via l'épissage de son exon 14. Ces altérations sont désormais accessibles aux ITK MET qui sont aujourd'hui en plein développement.

Les mutations du domaine kinase de MET ont également été retrouvées, à une fréquence très rare, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, cependant leur rôle dans la cancérogénèse reste inconnu. Dans l'hypothèse où ces mutations conduiraient à une activation constitutive du récepteur MET, il semble légitime de supposer qu'elles puissent jouer le rôle de driver oncogénique et être à l'origine du processus tumoral.

Notre objectif était de décrire les principales caractéristiques des patients mutés MET kinase. Nous avons inclus 27 patients mutés MET kinase sur les centres de Lille et de Strasbourg. Notre travail a permis de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de ces patients, ainsi que d'analyser leur survie. Nous avons constaté que les patients porteurs de ces mutations étaient majoritairement des hommes et des fumeurs ou anciens fumeurs. L'âge médian était

de 64 ans. Des co-altérations étaient fréquemment observées. La médiane de survie globale de ces patients était de 18,87 mois.

Les mutations identifiées chez nos patients ont toutes fait l'objet d'une recherche dans la littérature pour tenter d'estimer leur caractère oncogénique. Les mutations H112Y, H112L et V1238I ont été les plus décrites et ont fait l'objet d'études fonctionnelles. La mise en évidence de ces mutations de novo chez des patients atteints d'un CBNPC devrait soulever la possibilité d'un traitement par ITK MET.

Les autres mutations MET kinase identifiées ont fait l'objet de moins d'études. Nous avons identifié 13 mutations MET kinase inédites. L'impact de ces mutations gagnerait à être étudié in vitro pour confirmer leur rôle dans la cancérogénèse. Il serait alors possible d'envisager que de telles mutations soient sensibles aux inhibiteurs de MET, ce qui permettrait aux patients mutés MET kinase de bénéficier de thérapies ciblées. Leur inclusion au sein d'essais cliniques sera à l'avenir déterminante pour pouvoir espérer le déploiement des ITK-MET chez ces patients.

## VI. Annexes

### ANNEXE 1: CONCLUSIONS SIGNÉES PAR LE PROFESSEUR JEAN SIBILA

En conclusion, la découverte de mutations de drivers oncogéniques a constitué un tournant dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules, permettant le développement de thérapies ciblées améliorant significativement la survie des patients. Nous avons identifié des patients atteints de CBNPC porteurs d'une mutation du domaine tyrosine kinase de MET, cependant les conséquences fonctionnelles de telles mutations sont inconnues dans ce contexte. L'enjeu pour ces patients sera de déterminer, via des études pré cliniques, si les mutations identifiées sont activatrices, et si elles sont sensibles aux inhibiteurs de MET. Auquel cas, les patients mutés dans le domaine kinase de MET pourraient bénéficier de thérapies ciblées.

VU

Strasbourg, le 17 Juin 2021  
Le président du jury de thèse

Professeur

MASCAUX

VU et approuvé

Strasbourg, le 23 JUIN 2021  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILA



**Professeur Céline MASCAUX**  
P.U.P.H  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Nouvel Hôpital Civil  
Service de Pneumologie  
67091 STRASBOURG Cedex  
Tél. : 03 69 55 06 44 - Fax : 03 69 55 18 74  
Email : celine.mascaux@chru-strasbourg.fr - N° RPPS : 10100707305

**ANNEXE 2: MÉTHODES D'ANALYSE MOLÉCULAIRE****1) Méthode utilisée au pôle de biologie pathologie génétique du CHRU de Lille dans l'unité de Biologie moléculaire des tumeurs solides :**

Extraction de l'ADN génomique tumoral : kit QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen). Panel NGS 2 pools (v1 21/08/2017) : séquençage par PCR multiplex Ampliseq (Panel à façon) sur Ion S5 XL system (Thermo Fisher Scientific) et analyse par les logiciels Torrent Suite V5.2 (Thermo Fischer Scientific) et DVD. La profondeur minimale pour le rendu des résultats négatifs est fixée à 500x.

Gène (Séquence de référence) Exons analysés : ACVR1 (NM\_001347664.1) 6-9 ; AKT 1 (NM\_005163.2) 3 ; ALK (NM\_004304) 22-25 ; BRAF (NM\_004333.4) 11 et 15 ; CTNNB1 (NM\_001904.3) 3 ; EGFR (NM\_005228.3) 12, 18-21 ; ERBB2 (NM\_004448.3) 8, 20, 21 ; ERBB4 (NM\_005235.2) 3 ; FGFR1 (NM\_023110.2) 4, 7, 12 et 14 ; FGFR2 (NM\_000141.4) 7, 9, 12,14 ; FGFR3 (NM\_000142.4) 7, 9, 14, 16, 18 ; GNA11 (NM\_002067.2) 4-5 ; GNAQ (NM\_002072.3) 4-5 ; GNAS (NM\_080425.3) 8 ; H3F3A (NM\_002107.4) 2 ; H3F3B (NM\_005324.4) 3 ; HIST1H3B (NM\_003537.3) 1 ; HIST1H3C (NM\_003531) 1 ; HRAS (NM\_005343.2) 2-4 ; IDH1 (NM\_00596.3) 4 ; IDH2 (NM\_002168.2) 4 ; KIT (NM\_000222.2) 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18 ; KRAS (NM\_033360) 2, 3, 4 ; MAP2K1 (NM\_002755.3) 2-3, 6 ; MET (NM\_001127500.1) 2, 14-20 ; NRAS (NM\_002524 .4) 2-4 ; PDGFRA (NM\_006206.4) 12, 14, 18 ; PI3KCA (NM\_006218.2) 2-3, 8, 10, 14, 21 ; PTEN (NM\_000314.6) 1, 3, 5-8 ; PTPN11 (NM\_001330437.1) 3, 7-8 ; SMAS4 (NM\_005359.5) 4, 6, 7, 9-13 ; TP53 (NM\_000546.5) 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10

Les méthodes utilisées permettent la détection d'une mutation somatique si elle est présente dans au moins 10% des cellules de l'échantillon. Un résultat négatif n'exclut pas la présence de mutations.

**2) Méthode utilisée aux CHRU de Strasbourg pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides par séquençage NGS :**

- Séquençage sur Illumina MiSeq (Plateforme de séquençage haut-débit de l'Institut Régional du Cancer d'Alsace) - Préparation des bibliothèques à l'aide du kit Multiplicom Tumor Hotspot MASTR Plus (MR-0200.024) couvrant les hotspots de mutations d'un panel de 26 gènes établi d'après les recommandations de l'INCa. - Les mutations rapportées correspondent aux variants de localisation exonique, non silencieux, hors polymorphismes, localisés dans les gènes et les exons suivants :

AKT1 : NM\_005163.2, exon 3 ; ALK : NM\_004304.4, exons 20 à 29 ; BRAF : NM\_004333.4, exons 11 et 15 ; CDKN2A : NM\_000077.4 (p16/INK4a) et NM\_058195.3 (p14/ARF), séquence codante complète (3 exons) ; CTNNB1 (bêta-caténine) : NM\_001904.3, exon 3 DDR2 : NM\_006182.2, séquence codante complète (16 exons) ; EGFR : NM\_005228.3, exons 18, 19, 20 et 21 ; ERBB2/HER2 : NM\_004448.3, exons 19, 20 et 21 ; ERBB4/HER4 : NM\_005235.2, exons 10 et 12 ; FGFR2 : NM\_000141.4, exons 7, 12 et 14 ; FGFR3 : NM\_000142.4, exons 7, 9, 14 et 16 ; H3F3A : NM\_002107.4, exon 2 ; HIST1H3B : NM\_003537.3, exon 1 ; HRAS : NM\_005343.3, exons 2, 3 et 4 ; IDH1 : NM\_005896.3, exon 4 ; IDH2 : NM\_002168.3, exon 4 ; 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, exons 2 et 3 ; MET : NM\_001127500.1, exons 2, 10, 14 (incluant les variants des sites d'épissage), 15, 16, 17, 18, 19 et 20 ; NRAS : NM\_002524.4, exons 2, 3 et 4 ; PDGFRA : NM\_006206.4, exons 12, 14 et 18 ; PIK3CA : NM\_006218.2, exons 2, 3, 10, 11 et 21 ; PIK3R1 : NM\_181523.2, exons 11, 12 et 13 ; PTEN : NM\_000314.6, séquence codante complète (9 exons) ; STK11/LBK1 : NM\_000455.4, séquence codante complète (9 exons) ;

- L'analyse bioinformatique des données est réalisée sur la plateforme bioinformatique à l'aide de l'environnement d'analyse STARK (version 0.9b). L'intégralité des logiciels, versions et paramètres est tracée et disponible sur demande.

- Seuls sont rapportés les variants présents à une fréquence allélique supérieure à 4% et pour lesquels la profondeur de séquençage est supérieure à 300 reads (limites de détection pour une sensibilité de 100%).

## ANNEXE 3: NOTE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DELIVRÉE AU PATIENT



Centre Hospitalier Universitaire de Lille  
 Service de Pneumologie  
 et Oncologie Thoracique  
 Clinique des Maladies Respiratoires  
 Institut Cœur Poumon  
 Boulevard du Pr Leclercq 59037 LILLE cedex

Responsable de Service  
 Professeur *Pr Alexis CORTOT*

## LETTRE d'information aux participants de l'étude « METex-R »

Responsable scientifique : Professeur Alexis Cortot

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement pris(e) en charge pour un cancer du poumon. Dans le cadre de votre suivi, les soignants que vous avez rencontrés ont collecté des données concernant votre état de santé.

Le service de Pneumologie et Oncologie thoracique du CHU de Lille développe une étude concernant les patients porteurs d'un cancer broncho pulmonaire avec une mutation du gène MET. Nous vous proposons de participer à cette recherche.

Les recueils de données de cette étude seront **anonymes** et concernent les aspects démographiques (âge, sexe...), de soins (traitements reçus). Vos données seront recueillies dans votre dossier de soin, identifiées par un code de confidentialité, puis analysées de manière globale sans qu'il ne soit **plus possible de vous identifier**. Le traitement des données se fera dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU de Lille sous la responsabilité du Professeur Alexis Cortot.

Les données traitées et analysées de manière globale seront également exploitées dans le cadre d'un projet complémentaire à l'étude initiale, s'intéressant à une catégorie plus particulière de patients porteurs d'un cancer pulmonaire avec mutation du gène MET (mutations d'un domaine appelé « domaine kinase »).

Conformément aux dispositions de la loi modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), vous disposez des droits suivants :

### Droit d'accès

Vous pouvez à tout moment obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin (article 12 RGPD).

**Droit à l'information :** Vous disposez d'un droit d'information sur les données personnelles vous concernant collectées, traitées ou, le cas échéant, transmises à des tiers (article 15 RGPD).

**Droit à la rectification :** Vous avez le droit de demander la correction des données personnelles incorrectes vous concernant (articles 16 et 19 RGPD).

**Droit d'effacement :** Vous avez le droit de demander l'effacement des données personnelles vous concernant uniquement si ces données ne sont plus nécessaires aux fins pour lesquelles elles ont été collectées (articles 17 et 19 de la RGPD).

**Droit à la limitation du traitement :** Sous certaines conditions, vous avez le droit de demander une limitation du traitement. Dans ce cas, vos données pourront uniquement être stockées mais pas utilisées dans le cadre du traitement, sauf avec votre consentement exprès (articles 18 et 19 RGPD).

**Droit à la portabilité des données :** Vous avez le droit de recevoir vos données personnelles qui ont été fournies à la personne responsable de l'essai clinique. Vous pouvez ensuite demander que ses données vous soient transmises ou, si cela est techniquement possible, qu'elles soient transmises à un autre organisme de votre choix (Article 20 GDPR).

**Droit d'opposition :** Vous avez le droit de vous opposer à tout moment au traitement de vos données personnelles (article 21 RGPD). Le traitement est alors arrêté par le promoteur, sauf motifs légitimes et impérieux, ou pour la constatation, l'exercice ou la défense de droits en justice.

**Consentement au traitement des données personnelles et droit de révoquer ce consentement.** Le traitement de vos données personnelles n'est autorisé qu'avec votre consentement (article 6 RGPD). Vous avez le droit de révoquer votre consentement au traitement de vos données personnelles à tout moment (article 7, paragraphe 3 RGPD).

Pour exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le médecin investigateur de l'étude ou le responsable de la protection des données du promoteur (DPO).

Vous avez également le droit de déposer une plainte auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) si vous estimez que le traitement de vos données personnelles est réalisé en violation de vos droits.

**Contact du responsable de la protection des données (DPO) :**

Guillaume DERAEDT  
 CHU de Lille  
 Responsable de la protection des données (CIL/DPO)  
 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX  
[Guillaume.deraedt@chru-lille.fr](mailto:Guillaume.deraedt@chru-lille.fr)

**Contact CNIL**

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
 3 Place de Fontenoy TSA 80715  
 75334 PARIS CEDEX 07

Votre participation ou non à cette étude n'entraînera aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront prodigués dans la structure que vous consultez et aucune contrainte ni aucun risque.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations dévouées

Professeur Alexis Cortot  
 Hôpital Calmette, CHU Lille,  
 Boulevard du Professeur Leclercq  
 59037 Lille, France  
 Tel : +33 3 20 44 49 98  
 Fax : +33 3 20 44 56 11

Docteur

## ANNEXE 4: CONVENTION DE RECHERCHE SIGNÉE PAR LES CENTRES PARTICIPANTS

Direction de la Recherche Clinique et  
de l'Innovation  
REF : 2020/0159  
METex-R  
STRASBOURG



## CONVENTION RELATIVE A LA PARTICIPATION D'UN CENTRE DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE

### ENTRE :

**Le CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE**, Etablissement public de Santé, inscrit au FINESS sous le n° 59 078 019 3, dont le code SIRET est 265 906 719 00017, et dont le siège est sis : 2 av Oscar LAMBRET, 59037 LILLE Cedex, représenté par son Directeur Général, Monsieur Frédéric BOIRON, dûment habilité à l'effet des présentes.

Ci-après désignés le « **Organisme Responsable** »

D'une part,

### ET :

**Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG**, Etablissement Public de Santé, inscrit au FINESS sous le n° 67 07 80 055, dont le code SIRET est 266 700 574 00012, et dont le siège est sis : 184 route de la Wantzenau 67000 Strasbourg, représenté par son Directeur Général, Monsieur Michael GALY, dûment habilité à l'effet des présentes,

Ci-après désigné par le « **Centre Associé** »,

D'autre part,

L'organisme responsable et le Centre Associé sont ci-après désignés individuellement par la « **Partie** » et collectivement par les « **Parties** ».

### Vu :

- Les dispositions du Code de santé publique, et notamment celles provenant :
  - o de la loi relative à la Bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004 modifiée et ses textes d'application
  - o de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine n°2012-300 du 5 mars 2012 modifiée et ses textes d'application
- Le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 en vigueur ci-après, « le Règlement européen sur la protection des données » et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 modifiée relative à la protection des données personnelles
- Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales
- Le Code de déontologie médicale

Il est préalablement exposé que :

L'organisme responsable met en œuvre un projet de recherche impliquant la personne humaine qualifiée de recherche non interventionnelle, au sens de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique intitulé :  (ci-après désigné par la « Recherche »)	« Analyse rétrospective multi-centres des dossiers de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec saut de l'exon 14 de MET.»  Etude : METex-R
Catégorie de la recherche	Hors Loi Jardé
La Recherche est dirigée par :  (ci-après désigné par l' « Investigateur Coordonnateur »)	Professeur CORTOT Alexis du service de Pneumologie et oncologie thoracique
La Recherche a une durée prévisionnelle de :	12 mois
La Recherche prévoit l'inclusion de :	300 patients
Le lieu de recherche pour le Centre Associé est :	Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg
Service :	Département de Pneumologie
Sous la responsabilité de : (ci-après désigné par l' « Investigateur Principal »)	Professeur MASCAUX Céline
Nombre d'inclusions prévues dans le Centre Associé	20 patients

La Recherche ne fera l'objet que de ce seul contrat et de ses avenants éventuels.

Ceci exposé, il est convenu et arrêté ce qui suit :

---

**ARTICLE 1 : OBJET**


---

La présente convention de recherche (ci-après la « **Convention** ») définit les droits et obligations des Parties pour la réalisation de la Recherche, et notamment :

- les modalités de réalisation de la Recherche au sein du Centre Associé ;
- les modalités selon lesquelles l'organisme responsable prend en charge les coûts engendrés par la mise en œuvre de la Recherche au sein de Centre Associé, dans les conditions mentionnées à l'Article 3 de la Convention ;
- les règles applicables liées à la confidentialité, aux publications et à la propriété intellectuelle.

---

**ARTICLE 2 : ENCADREMENT LEGAL DE LA RECHERCHE**


---

La Recherche est qualifiée de recherche non interventionnelle au sens de l'article L 1121-1 du Code de la santé publique.

A ce titre, chacune des Parties s'engage à respecter les dispositions légales et réglementaires en vigueur qui leurs sont applicables dans le cadre de la réalisation de la Recherche.

Dans le cadre de leur relation contractuelle, les Parties s'engagent, chacune pour ce qui la concerne, à respecter la réglementation en vigueur applicable au traitement de données à caractère personnel et, en particulier, le Règlement européen sur la protection des données et la Loi Informatique et Libertés.

A ce titre, les Parties conviennent notamment de respecter l'annexe 1 à la présente convention, relative à la sous-traitance des données à caractère personnel dans le cadre de la Recherche, et les dispositions du protocole de la Recherche et ses annexes (ci-après le « **Protocole** »).

L'organisme responsable s'engage à prendre en charge les coûts supportés par le Centre Associé s'il y a lieu pour la réalisation de la Recherche, conformément aux conditions financières prévues à l'article 3.

---

**ARTICLE 3 : CONDITIONS FINANCIERES ET MATERIELLES**


---

**3.1 CONDITIONS FINANCIERES**

Cette étude n'entraîne pas de surcoûts ; en effet, aucun examen ou fourniture n'est requis spécifiquement par cette étude.

---

**ARTICLE 4 : CONFIDENTIALITE**


---

Le Centre Associé s'engage à maintenir la plus stricte confidentialité sur tous les documents et informations qui lui seront soumis pour la réalisation de la Recherche ainsi que sur tous les documents, résultats, données, données à caractère personnel qui seront produits/traités au cours de la réalisation de la Recherche (ensemble ci-après désignés « **Informations** »). Cette obligation de confidentialité restera en vigueur cinq (5) ans après l'arrivée à échéance de la Convention ou sa résiliation anticipée, ou pendant la durée prévue par la législation applicable si supérieure à cinq (5) ans.

Cette obligation de confidentialité ne s'applique pas aux Informations :

- qui étaient déjà détenues par le Centre Associé avant leur divulgation par l'organisme responsable ;
- qui étaient accessibles au public, en excluant les informations qui seront devenues accessibles au public en l'absence de faute du Centre Associé ;

- qui sont communiquées au Centre Associé par une tierce personne ayant le droit de les révéler ;
- que le Centre Associé serait amené à communiquer aux autorités conformément à l'article R5121-13 du Code de la santé publique.

---

#### ARTICLE 5 : PROPRIETE DES DONNEES ET RESULTATS DE LA RECHERCHE

---

Chacune des Parties reste propriétaire du savoir-faire et des droits de propriété intellectuelle qu'elle détient à la date d'entrée en vigueur de la Convention, ou qu'elle acquiert pendant la durée de la Convention mais en dehors de l'exécution de la Convention. Aucun droit, autre que ceux expressément mentionnés par la Convention, n'est concédé au titre de la Convention.

Le Centre Associé reconnaît que l'organisme responsable est seul propriétaire de toute information scientifique ou technique relative à la Recherche, et notamment et de l'ensemble des résultats, susceptibles ou non de protection au titre de la propriété industrielle, obtenus dans le cadre de l'Etude (les « Résultats ») ainsi que de la base de données regroupant l'ensemble des données brutes de la recherche (ci-après la « Base de Données ») en sa qualité de producteur de la Base de Données. Le Centre Associé reconnaît qu'à ce titre, l'organisme responsable est titulaire de l'ensemble des droits attachés à cette propriété, et notamment que l'organisme responsable a seul et sans restriction le droit d'utiliser, reproduire, modifier et/ou divulguer ces informations, ainsi que le droit d'interdire ou autoriser leur utilisation de quelque manière que ce soit.

Le Centre Associé reconnaît également que l'organisme responsable est responsable de l'ensemble des données brutes collectées ou générées dans le cadre de la Recherche. Le Centre Associé reconnaît, qu'à ce titre, il ne pourra réutiliser les Données Brutes qu'après autorisation préalable du Promoteur et dans les conditions définies conjointement.

---

#### ARTICLE 6 : PUBLICATION

---

Le Centre Associé accepte expressément que les Résultats de la Recherche soient publiés exclusivement sous la coordination du Promoteur de façon à comprendre, dans la publication, les résultats de l'ensemble des centres participants.

La Recherche ne pourra faire l'objet d'aucune publication et/ou d'aucune communication de la part du Centre Associé sans l'accord préalable et écrit du Promoteur.

---

#### ARTICLE 7 : AUDIT

---

Sous réserve d'un préavis de quinze (15) jours ouvrés avant l'intervention sur site de l'identité de l'auditeur, des dates de son déroulement et de sa teneur, le Centre Associé s'engage à apporter son concours au Promoteur ou mandataire du Promoteur pour le déroulement de tout audit sur le déroulement de la Recherche, en ce compris, ce qui concerne le traitement des données à caractère personnel par le Centre Associé.

L'organisme responsable s'engage à ce que le déroulement de l'audit ne perturbe pas le bon fonctionnement du service hospitalier.

Une demande de report de l'audit pourra être formulée par le Centre Associé auprès du Promoteur en cas de motif légitime lié à la continuité du service public, avec la proposition, en ce cas, d'une nouvelle date.

Le Centre Associé s'engage également à informer l'organisme responsable en cas de demande d'inspection sur site par l'ANSM de l'étude faisant l'objet de cette convention.

#### ARTICLE 8 : DATE D'EFFET – DUREE – DENONCIATION DE LA CONVENTION

La Convention prend effet à compter du début de la Recherche, soit la date d'inclusion du premier patient par le Centre Associé. Elle se termine au plus tard douze (12) mois après la fin prévisible approximative de la Recherche prévue au préambule de la présente convention (60 mois).

Toute modification de la Convention se fera par voie d'avenant écrit et signé par les Parties.

La Convention peut être dénoncée par l'une ou l'autre des Parties avant sa date d'échéance, par lettre recommandée avec accusé de réception, en cas d'impossibilité technique ou méthodologique dûment justifiée.

En cas d'inexécution totale ou partielle par l'une des Parties de ses obligations contractuelles, l'autre Partie dispose, après mise en demeure restée infructueuse pendant un délai de deux mois d'une faculté de résiliation de plein droit de la Convention, sans avoir à respecter de délai de préavis.

La Convention peut également prendre fin de plein droit dans l'hypothèse où une autorité compétente interdit le déroulement de la Recherche.

En cas de résiliation anticipée de la Convention, les frais inhérents à la Recherche seront alors réglés par l'organisme responsable au prorata des travaux réalisés au jour de la résiliation de la Convention, conformément aux modalités définies dans l'annexe financière.

#### ARTICLE 9 : DROIT APPLICABLE – COMPETENCES JURIDICTIONNELLES

D'un commun accord des Parties, la Convention est régie par le droit français et interprétée conformément au droit français.

En cas de difficultés sur l'interprétation ou l'exécution de la Convention, les Parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable. En cas de désaccord persistant, le tribunal compétent sera celui du défendeur.

Fait à Lille, en 2 exemplaires originaux,

Pour l'organisme responsable,

Date : 09/03/2021

Par Délégation  
**Brigitte COURTOIS**  
 Directrice de la Recherche et  
 de l'Innovation

Monsieur Frédéric BOIRON  
 Le Directeur Général

Pour le Centre Associé,

Date : 02/07/2021

P. LE DIRECTEUR GENERAL  
 Le Directeur de la Recherche Clinique  
 et des Innovations

**Eric DEMONSANT**  
 Monsieur Michael GALY  
 Le Directeur Général

## **ANNEXE 1 : CLAUSES DE SOUS-TRAITANCE- PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL**

La présente annexe a pour objet de définir les conditions dans lesquelles le Centre Associé, sous-traitant au sens de l'article 28 du Règlement européen sur la protection des données, ci-après désigné le « sous-traitant », s'engage à effectuer pour le compte du Promoteur de la Recherche, responsable de traitement, ci-après désigné le « responsable de traitement », les opérations de traitement de données à caractère personnel définies ci-après.

Le sous-traitant est autorisé à traiter pour le compte du Promoteur les données à caractère personnel nécessaires pour la réalisation de la Recherche.

La nature des opérations réalisées sur les données à caractère personnel, la /les finalités du traitement, les données à caractère personnel traitées et les personnes concernées par celles-ci sont précisées dans le Protocole et le cas échéant, ses annexes.

### **I. Obligations du sous-traitant, vis-à-vis du responsable de traitement**

Le sous-traitant s'engage à :

1. Traiter les données uniquement pour la ou les seule(s) finalité(s) qui fait/font l'objet de la sous-traitance
2. Traiter les données conformément aux instructions documentées du responsable de traitement. Si le sous-traitant considère qu'une instruction constitue une violation du Règlement européen sur la protection des données ou de toute autre disposition du droit de l'Union ou du droit des Etats membres relative à la protection des données, il en informe dans les meilleurs délais le responsable de traitement.
3. Garantir la confidentialité des données à caractère personnel traitées dans le cadre de la présente convention.

### **II. Sécurité**

Le sous-traitant s'engage à respecter la sécurité et la confidentialité des données et des accès informatiques du responsable de traitement conformément aux lois et régimes applicables, et notamment conformément à la Loi Informatique et Liberté modifiée, et aux dispositions du Code pénal en vigueur.

### **III. Sous-traitance**

Le sous-traitant peut faire appel à un autre sous-traitant (ci-après, « le sous-traitant ultérieur ») pour mener des activités de traitement spécifiques. Dans ce cas, il informe préalablement et par écrit le responsable de traitement de tout changement envisagé concernant l'ajout ou le remplacement d'autres sous-traitants. Cette information doit indiquer clairement les activités de traitement sous-traitées, l'identité et les coordonnées du sous-traitant et les dates du contrat de sous-traitance. Le responsable de traitement dispose d'un délai minimum de 15 jours à compter de la date de réception de cette information pour présenter ses objections. Cette sous-traitance ne peut être effectuée que si le responsable de traitement n'a pas émis d'objection ou de demandes d'informations pendant le délai convenu.

Le sous-traitant ultérieur est tenu de respecter les mêmes obligations que le sous-traitant exposées dans le cadre de la présente convention. Il appartient au sous-traitant de s'assurer que le sous-traitant ultérieur présente les mêmes garanties suffisantes quant à la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées de manière à ce que le traitement réponde aux exigences du règlement européen sur la protection des données. Le sous-traitant demeure pleinement responsable devant le responsable de traitement de l'exécution par le sous-traitant ultérieur de ses obligations.

### **IV. Droit d'information des personnes concernées**

Il appartient au sous-traitant, par l'intermédiaire de l'Investigateur Principal de la Recherche, de fournir l'information aux personnes concernées par les opérations de traitement au moment de la collecte des données des participants à la Recherche, dans le cadre de la Recherche, avec les documents mis à disposition par le responsable de traitement.

### **V. Exercice des droits des personnes**

Dans la mesure du possible, le sous-traitant, par l'intermédiaire de l'Investigateur Principal de la Recherche doit aider le responsable de traitement, à s'acquitter de son obligation de donner suite aux demandes d'exercice des droits des personnes concernées et fournir tous les moyens nécessaires à la gestion de ces demandes.

Les demandes d'exercice des droits des personnes concernées s'effectueront conformément aux modalités précisées dans le document d'information établi par le responsable de traitement.

#### **VI. Notification des incidents de sécurité et des violations de données à caractère personnel**

Le sous-traitant s'engage à aviser le responsable de traitement de toute disparition, ainsi que de tout incident de sécurité et de toute violation de données à caractère personnel qu'il aurait constaté dans un délai maximum de 72 heures après en avoir pris connaissance par tout moyen écrit. Cette notification est accompagnée de toute documentation utile afin de permettre au responsable de traitement, si nécessaire, de notifier l'incident ou la violation de données aux autorités compétentes.

#### **VII. Aide du sous-traitant dans le cadre du respect par le responsable de traitement de ses obligations**

Le sous-traitant aide en tant que de besoin le responsable de traitement pour la réalisation d'analyses d'impact relative à la protection des données en fournissant tous les éléments relatifs à la sécurité et aux conditions d'utilisation des données à caractère personnel traités pour le compte du responsable de traitement.

Le sous-traitant aide le responsable de traitement pour la réalisation de la consultation préalable de l'autorité de contrôle en fournissant au responsable de traitement tous les éléments relatifs à la sécurité et aux conditions d'utilisation des données à caractère personnel traités pour le compte du responsable de traitement.

#### **VIII. Délégué à la protection des données**

Le sous-traitant communique au responsable de traitement le nom et les coordonnées de son délégué à la protection des données, s'il en a désigné un conformément à l'article 37 du règlement européen sur la protection des données.

#### **IX. Registre des catégories d'activités de traitement**

Le sous-traitant déclare tenir par écrit un registre de toutes les catégories d'activités de traitement effectuées pour le compte d'un responsable de traitement conformément aux obligations prévues par le règlement européen sur la protection des données et qu'il tient à la disposition du responsable de traitement.

#### **X. Obligations du responsable de traitement vis-à-vis du sous-traitant**

Le responsable de traitement s'engage à :

1. documenter par écrit toute instruction concernant le traitement des données par le sous-traitant
2. veiller, au préalable et pendant toute la durée du traitement, au respect des obligations prévues par le règlement européen sur la protection des données de la part du sous-traitant
3. superviser le traitement, y compris réaliser lorsqu'il le juge utile, les audits et les inspections auprès du sous-traitant.

#### **XI. Sort des données**

Au terme de la prestation de services relative au traitement des données, le sous-traitant s'engage à respecter les dispositions du présent contrat en conformité avec les réglementations applicables au périmètre de données concernées par la Convention.

- Les Données à caractère personnel des participants collectées dans le cadre de la Recherche peuvent être conservées jusqu'à 5 ans après la dernière publication des résultats de la Recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la Recherche. Cette durée de conservation n'excèdera pas 25 ans après la dernière visite du dernier patient inclus dans le cadre de la Recherche.
- Les Données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la Recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière étude à laquelle ils ont participé. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

## VII. Bibliographie

1. Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. janv 2017;151(1):193-203.
3. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer*. juin 2012;48(9):1299-311.
4. O’Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. oct 2018;8(10):e021611.
5. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. mars 2001;31(2-3):139-48.
6. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer*. oct 2007;7(10):778-90.
7. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: A pooled analysis of two large studies: Secondhand Smoke and Lung Cancer. *Int J Cancer*. 10 mars 2004;109(1):125-31.
8. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential Radon and Risk of Lung Cancer: A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies. *Epidemiology*. mars 2005;16(2):137-45.
9. Ajrouche R, Roudier C, Cléro E, Ielsch G, Gay D, Guillevic J, et al. Quantitative health impact of indoor radon in France. *Radiat Environ Biophys*. août 2018;57(3):205-14.
10. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. mai 2013;143(5):e1S-e29S.
11. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. nov 2020;70(6):460-79.
12. Pope CA, Coleman N, Pond ZA, Burnett RT. Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies. *Environ Res*. avr 2020;183:108924.
13. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2018;7(3):220-33.
14. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. janv 2000;100(1):57-70.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.

16. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biol.* janv 2021;11(1):200358.
17. Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity.* 17 oct 2013;39(4):782-95.
18. Mascaux C, Angelova M, Vasaturo A, Beane J, Hijazi K, Anthoine G, et al. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis. *Nature.* juill 2019;571(7766):570-5.
19. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Alexandrov LB, Nik-Zainal S, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 août 2013;500(7463):415-21.
20. Weinstein IB. CANCER: Enhanced: Addiction to Oncogenes--the Achilles Heal of Cancer. *Science.* 5 juill 2002;297(5578):63-4.
21. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debievre 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). *The Lancet.* 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2012;13(3):239-46.
23. Séquençage à haut débit [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Sequençage-a-haut-debit#graphique>
24. Cooper CS, Park M, Blair DG, Tainsky MA, Huebner K, Croce CM, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature.* sept 1984;311(5981):29-33.
25. Crepaldi T, Prat M, Giordano S, Medico E, Comoglio PM. Generation of a truncated hepatocyte growth factor receptor in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* janv 1994;269(3):1750-5.
26. Peschard P, Fournier TM, Lamorte L, Naujokas MA, Band H, Langdon WY, et al. Mutation of the c-Cbl TKB domain binding site on the Met receptor tyrosine kinase converts it into a transforming protein. *Mol Cell.* nov 2001;8(5):995-1004.
27. Yao H-P, Tong X-M, Wang M-H. Oncogenic mechanism-based pharmaceutical validation of therapeutics targeting MET receptor tyrosine kinase. *Ther Adv Med Oncol.* janv 2021;13:175883592110069.
28. Organ SL, Tsao M-S. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol.* nov 2011;3(1 Suppl):S7-19.
29. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol.* déc 2003;4(12):915-25.

30. Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature*. août 1995;376(6543):768-71.
31. Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol*. oct 1998;8(10):404-10.
32. Calvi C, Podowski M, Lopez-Mercado A, Metzger S, Misono K, Malinina A, et al. Hepatocyte Growth Factor, a Determinant of Airspace Homeostasis in the Murine Lung. Shapiro SD, éditeur. *PLoS Genet*. 14 févr 2013;9(2):e1003228.
33. Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, Stradal T, Munz B, Werner S, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. *J Cell Biol*. 9 avr 2007;177(1):151-62.
34. Huh C-G, Factor VM, Sanchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci*. 30 mars 2004;101(13):4477-82.
35. Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *OncoTargets Ther*. 25 mars 2020;13:2491-510.
36. Schildhaus H-U, Schultheis AM, Rüschoff J, Binot E, Merkelbach-Bruse S, Fassunke J, et al. MET Amplification Status in Therapy-Naïve Adeno- and Squamous Cell Carcinomas of the Lung. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2015;21(4):907-15.
37. Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, Ou S-HI, Weiss J, Ades S, et al. Crizotinib in Patients With MET-Amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*. 1 juin 2021;16(6):1017-29.
38. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2 sept 2020 [cité 31 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002787>
39. Del Re M, Crucitta S, Gianfilippo G, Passaro A, Petrini I, Restante G, et al. Understanding the Mechanisms of Resistance in EGFR-Positive NSCLC: From Tissue to Liquid Biopsy to Guide Treatment Strategy. *Int J Mol Sci*. janv 2019;20(16):3951.
40. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol*. 1 sept 2016;11(9):1493-502.
41. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* [Internet]. 28 mai 2020 [cité 31 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004407>
42. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. mai 1997;16(1):68-73.
43. Park WS, Dong SM, Kim SY, Na EY, Shin MS, Pi JH, et al. Somatic Mutations in the Kinase Domain of the Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor Gene in Childhood Hepatocellular Carcinomas. *Cancer Res*. 15 janv 1999;59(2):307-10.

44. Aebersold DM, Landt O, Berthou S, Gruber G, Beer KT, Greiner RH, et al. Prevalence and clinical impact of Met Y1253D-activating point mutation in radiotherapy-treated squamous cell cancer of the oropharynx. *Oncogene*. nov 2003;22(52):8519-23.
45. Bahcall M, Sim T, Paweletz CP, Patel JD, Alden RS, Kuang Y, et al. Acquired MET D1228V mutation and resistance to MET inhibition in lung cancer. *Cancer Discov*. déc 2016;6(12):1334-41.
46. Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocchi S, Phan S, et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung. *J Clin Oncol*. :11.
47. Ocampo C. P2.01-19 Phase 2 Study of Telisotuzumab Vedotin (Teliso-V) in Previously Treated c-MET+ Non-Small Cell Lung Cancer: Trial in Progress. :1.
48. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou S-HI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. janv 2020;26(1):47-51.
49. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
50. Tyner JW, Fletcher LB, Wang EQ, Yang WF, Rutenberg-Schoenberg ML, Beadling C, et al. MET Receptor Sequence Variants R970C and T992I Lack Transforming Capacity. *Cancer Res*. 1 août 2010;70(15):6233-7.
51. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, Wala J, Gibson WJ, Agarwalla PK, et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genomic Med*. 26 avr 2017;2:15.
52. Manabe S, Kasajima R, Murakami S, Miyagi Y, Yokose T, Kondo T, et al. Analysis of targeted somatic mutations in pleomorphic carcinoma of the lung using next-generation sequencing technique. *Thorac Cancer*. 2020;11(8):2262-9.
53. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. juin 2017;23(6):703-13.
54. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene*. 8 avr 1999;18(14):2343-50.
55. Recondo G, Bahcall M, Spurr LF, Che J, Ricciuti B, Leonardi GC, et al. Molecular Mechanisms of Acquired Resistance to MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with MET Exon 14-Mutant NSCLC. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2020;26(11):2615-25.
56. Stein MN, Hirshfield KM, Zhong H, Singer EA, Ali SM, Ganesan S. Response to Crizotinib in a Patient with MET-mutant Papillary Renal Cell Cancer After Progression on Tivantinib. *Eur Urol*. févr 2015;67(2):353-4.
57. Brevet M, Shimizu S, Bott MJ, Shukla N, Zhou Q, Olshen AB, et al. Coactivation of Receptor Tyrosine Kinases in Malignant Mesothelioma as a Rationale for Combination Targeted Therapy. *J Thorac Oncol*. 1 mai 2011;6(5):864-74.
58. SKCM-US | ICGC Data Portal [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://dcc.icgc.org/projects/SKCM-US/mutations>

59. VCV001055254.1 Observations - ClinVar - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1055254/evidence/>
60. Albiges L, Guegan J, Le Formal A, Verkarre V, Rioux-Leclercq N, Sibony M, et al. MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas: result from a large molecular study of pRCC with CGH array and matching gene expression array. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2014;20(13):3411-21.
61. Tong L, Ding N, Tong X, Li J, Zhang Y, Wang X, et al. Tumor-derived DNA from pleural effusion supernatant as a promising alternative to tumor tissue in genomic profiling of advanced lung cancer. *Theranostics.* 2019;9(19):5532-41.
62. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol.* déc 2019;30(12):1985-91.
63. Abaan OD, Polley EC, Davis SR, Zhu YJ, Bilke S, Walker RL, et al. The exomes of the NCI-60 panel: a genomic resource for cancer biology and systems pharmacology. *Cancer Res.* 15 juill 2013;73(14):4372-82.
64. Jeffers M, Schmidt L, Nakaigawa N, Webb CP, Weirich G, Kishida T, et al. Activating mutations for the Met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 14 oct 1997;94(21):11445-50.
65. Medová M, Pochon B, Streit B, Blank-Liss W, Francica P, Stroka D, et al. The novel ATP-competitive inhibitor of the MET hepatocyte growth factor receptor EMD1214063 displays inhibitory activity against selected MET-mutated variants. *Mol Cancer Ther.* nov 2013;12(11):2415-24.
66. Ghadjar P, Blank-Liss W, Simcock M, Hegyi I, Beer KT, Moch H, et al. MET Y1253D-activating point mutation and development of distant metastasis in advanced head and neck cancers. *Clin Exp Metastasis.* 2009;26(7):809-15.
67. Siroy AE, Boland GM, Milton DR, Roszik J, Frankian S, Malke J, et al. Beyond BRAF(V600): clinical mutation panel testing by next-generation sequencing in advanced melanoma. *J Invest Dermatol.* févr 2015;135(2):508-15.
68. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* sept 2020;25(3):229-49.
69. Tepotinib Breakthrough Therapy - News - Merck Global [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/en/news/tepotinib-breakthrough-therapy-designation-11-09-2019.html>
70. Lu S, Fang J, Cao L, Li X, Guo Q, Zhou J, et al. Abstract CT031: Preliminary efficacy and safety results of savolitinib treating patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations. *Cancer Res.* 1 juill 2019;79(13 Supplement):CT031-CT031.
71. D'Arcangelo M, Tassinari D, Marinis FD, Delmonte A, Galetta D, Cecere F, et al. P2.01-15 Phase II Single Arm Study of CABozantinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with MET Deregulation (CABinMET). *J Thorac Oncol.* 1 oct 2019;14(10):S644.

72. Engstrom LD, Aranda R, Lee M, Tovar EA, Essenburg CJ, Madaj Z, et al. Glesatinib Exhibits Antitumor Activity in Lung Cancer Models and Patients Harboring *MET* Exon 14 Mutations and Overcomes Mutation-mediated Resistance to Type I MET Inhibitors in Nonclinical Models. *Clin Cancer Res*. 1 nov 2017;23(21):6661-72.
73. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. févr 2021;397(10275):695-703.
74. Jamme P, Fernandes M, Copin M-C, Descarpentries C, Escande F, Morabito A, et al. Alterations in the PI3K Pathway Drive Resistance to MET Inhibitors in NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping Mutations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2020;15(5):741-51.
75. Rebuzzi SE, Zullo L, Rossi G, Grassi M, Murianni V, Tagliamento M, et al. Novel Emerging Molecular Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(5):2625.
76. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1321-8.
77. Mayenga M, Assié J-B, Monnet I, Massiani M-A, Tabeze L, Friard S, et al. Durable responses to immunotherapy of non-small cell lung cancers harboring MET exon-14–skipping mutation: A series of 6 cases. *Lung Cancer*. 1 déc 2020;150:21-5.
78. Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03468985>

## VIII. Abréviations

IARC	International Agency for Research on Cancer ,
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CPC	Cancers Bronchiques à Petites Cellules
ITK	Inhibiteur tyrosine kinase
TTF1	Thyroid Transcription Factor -1
PS	Performance Status
IASLC	<i>l'International Association for the Study of Lung Cancer</i>
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor = récepteur du facteur de croissance épidermique
CBNPC	Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AMM	Autorisation de mise sur le marché
NGS	Séquençage nouvelle génération
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma</i>
PDL-1	Programmed cell death ligand 1
PD1	Programmed cell death 1
RTK	Récepteur à activité tyrosine kinase
IC50	Concentration minimale inhibitrice.
IFCT	Institut français de cancérologie thoracique
INCA	Institut National du Cancer
HGF	Hepatocyte Growth Factor
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
INDS	Institut National des données de santé
CPP	Comité de Protection des personnes
COSMIC	Catalogue of somatic mutations in cancer
ATP	Adénosine tri-phosphate
FDA	Food and drug administration



### 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 : KALMUC Prénom : Louise

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 L335-1 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 1901 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 Strasbourg, le 15/06/2021

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

**RÉSUMÉ :**

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la première cause de mortalité d'origine néoplasique dans le monde. Le traitement des stades métastatiques repose sur la chimiothérapie, l'immunothérapie ou les thérapies ciblées. Le concept de thérapies ciblées repose sur l'identification d'altérations moléculaires à l'origine de la survenue des cancers. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui ciblent les protéines codées par ces oncogènes mutés se sont révélés supérieurs à la chimiothérapie. Un des principaux enjeux actuels en oncologie thoracique est donc d'identifier de nouvelles altérations moléculaires accessibles à une thérapie ciblée. La protéine MET est un récepteur tyrosine kinase exprimé à la surface des cellules épithéliales. Des dérégulations de MET et de son ligand sont retrouvées dans plusieurs cancers chez l'Homme, notamment le cancer broncho-pulmonaire et sont associées à un mauvais pronostic.

Ce travail est une étude rétrospective multicentrique, décrivant les caractéristiques démographiques et cliniques de patients mutés dans le domaine tyrosine kinase de MET.

Nous avons identifié au CHRU de Strasbourg et de Lille des patients atteints de CBNPC porteurs d'une mutation du domaine tyrosine kinase de MET, cependant les conséquences fonctionnelles de telles mutations sont inconnues dans ce contexte.

L'enjeu pour ces patients sera de déterminer, via des études pré-cliniques, si les mutations identifiées sont activatrices, et si elles sont sensibles aux inhibiteurs de MET. Auquel cas, les patients mutés dans le domaine kinase de MET pourraient bénéficier de thérapies ciblées.

---

Rubrique de classement : DES de PNEUMOLOGIE

---

Mots-clés : Cancer bronchique non à petites cellules, mutation, MET, récepteur à activité tyrosine kinase, thérapie ciblée

---

Président : Professeur Céline Mascaux

Assesseurs : Professeur Alexis Cortot, Professeur Michèle Beau-Faller, Professeur Frédéric De Blay, Docteur Didier Debievre

---

Adresse de l'auteur : 3A rue de Barr, 67000 Strasbourg