



HAL
open science

Etude de nouveaux biomarqueurs théranostiques dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.

Jonathan Benzaquen

► To cite this version:

Jonathan Benzaquen. Etude de nouveaux biomarqueurs théranostiques dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.. Cancer. Université cote d'azur, 2024. tel-04401184

HAL Id: tel-04401184

<https://theses.hal.science/tel-04401184v1>

Submitted on 17 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE CÔTE D'AZUR
FACULTE DE MEDECINE**

**ECOLE DOCTORALE :
SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Etude de nouveaux biomarqueurs théranostiques dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

Présentée et soutenue publiquement par

Jonathan BENZAQUEN

Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

Mardi 16 janvier 2024

Membres du Jury :

Président : Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Rapporteurs : Professeure Barbara SEITZ-POLSKI
Professeure Dominique ISRAËL-BIET
Professeur Gérard ZALCMAN

Examineurs : Professeure Virginie WESTEEL
Professeur Paul HOFMAN

SOMMAIRE

I.	LISTE DES ABREVIATIONS	2
II.	CURRICULUM VITAE	3
A.	Etat civil	3
B.	Titres universitaires	3
C.	Titres hospitaliers	4
D.	Prix et récompenses, bourses obtenues pour un financement personnel	4
E.	Activités hospitalières	4
F.	Activités d'intérêt collectif	6
G.	Activités universitaires pédagogiques.....	7
H.	Activités de recherche	8
i.	Appartenance à des équipes de recherche.....	8
ii.	Activité d'encadrement.....	10
iii.	Participation à des projets de recherche	10
iv.	Production scientifique	11
III.	TRAVAUX DE RECHERCHE.....	24
A.	Recherche clinique – développement d'une URC d'oncologie thoracique.....	24
i.	Offre de soin en oncologie thoracique.....	24
ii.	Compétences de recherche intégrée aux soins présentes au CHUN.....	25
iii.	Projet de développement d'une Unité de Recherche Clinique en oncologie thoracique	27
B.	Développement d'une médecine personnalisée : recherche de nouveaux biomarqueurs.....	30
i.	Biobanking.....	30
ii.	Biopsies liquides	30
iii.	Progrès et défis dans la prise en charge du CBP	32
iv.	Signalisation purinergique et CBP: le récepteur P2RX7	33
v.	Signalisation purinergique et CBP : travaux et perspectives.....	37
vi.	Signalisation purinergique et CBP : récepteurs P1R.....	38
vii.	Recherche de nouveaux biomarqueurs combinés.....	40
IV.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	40
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	42

I. LISTE DES ABREVIATIONS

CBP	Cancer Broncho-Pulmonaire
URC	Unité De Recherche Clinique
IRCAN	Institut De Recherche Sur Le Cancer Et Le Vieillessement, Nice
IPMC	Institut de Pharmacologie Moléculaire Et Cellulaire
LPCE	Laboratoire de Pathologie Clinique Et Expérimentale
IHU	Institut Hospitalo-Universitaire
DESC	Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire
FST	Formation Spécialisée Transversale
NGS	Next-Generation Sequencing
ADNtc	ADN Tumoral Circulant
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AMP	Adénosine Mono-Phosphate
ATPe	ATP Extracellulaire
A2R	Adénosine-2-Récepteur
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

II. CURRICULUM VITAE

A. Etat civil

Nom : BENZAQUEN

Prénom : Jonathan

Né le : 2 décembre 1988 à Grasse

Nationalité : Française

Situation familiale : célibataire

Adresse personnelle : 19 Avenue d'Anvers, 06000 Nice

Téléphone : 06 64 77 36 34

Adresse professionnelle :

Service de Pneumologie, Oncologie Thoracique, Allergologie et Soins intensifs respiratoires

CHU Pasteur

30 Voie Romaine

06000 Nice

Téléphone : 04 92 03 80 52

e-mail : benzaquen.j@chu-nice.fr

B. Titres universitaires

2016 Master 1 Sciences de la vie et de la santé (Université Côte d'Azur)

2017 Master 2 Pathologie Humaine spécialité Oncologie (Université Aix-Marseille)

2020 Diplôme Inter-Universitaire d'Immunothérapie antitumorale (Université de Lille)

2020 Thèse d'Université Interactions moléculaires et cellulaires (Université Côte d'Azur)

2021 Diplôme d'études spécialisées de Pneumologie (Université Côte d'Azur)

2021 Doctorat en médecine (Université Côte d'Azur)

2022 Diplôme européen HERMES

2022 DESC de Cancérologie

2023 Certification SIDES examinateur ECOS (e-learning)

2023 Diplôme Universitaire de Pédagogie médicale et d'enseignement par simulation en sciences de la santé (Université Côte d'Azur)



C. Titres hospitaliers

Depuis 2021 - CCU-AH : Chef de Clinique des universités (Université Côte d'Azur) - Assistant des hôpitaux (service de Pneumologie, Oncologie Thoracique Allergologie et Soins intensifs Respiratoires CHU de Nice)

Mobilité : Poste d'accueil INSERM 2 ans (2017-2019) temps plein IRCAN Equipe 4 (Paul Hofman)

2022 - Fellowship clinique au sein de l'institut d'oncologie thoracique de l'Institut Gustave Roussy (Pr B. BESSE)

D. Prix et récompenses, bourses obtenues pour un financement personnel

2016 : Bourse Année Recherche Université Côte d'Azur

2016 : Lauréat des Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire et Fondation du Souffle

2017: Bourse INSERM (Poste d'Accueil INSERM - 2 ans temps plein)
Fonds levés pour la recherche : 100 K €

E. Activités hospitalières

Le service de pneumologie du CHU de Nice est intégré au pôle CVTPN (Chirurgie Thoracique et Vasculaire, Cardiologie, Pneumologie, Néphrologie). Il n'était plus universitaire jusqu'à l'arrivée du Pr Charles-Hugo MARQUETTE en septembre 2007.

Composition de l'équipe médicale

- PU-PH : 2 (Pr Leroy & Pr Marquette)
- PH temps plein : 4
- CCU-AH : 2
- Assistants hospitaliers temps plein : 3
- Assistants hospitaliers mi-temps partagé : 1
- Internes : 6 (DES de pneumologie, Médecine Interne, Pédiatrie, Allergologie, Médecin du travail, Gériatre, Urgentistes)
- Attachés : 8 vacations

Activités pour chaque sénior : Gardes de soins intensifs (3/mois), Astreinte opérationnelle (1 semaine/6 semaines), consultations, soins courants, plateau technique (Endoscopie, EFR, EFX, ponctions transthoraciques).

Structure du service de pneumologie (52 lits sur les 1872 du CHU)

Service de Pneumologie, Oncologie Thoracique, Allergologie et Soins Intensifs Respiratoires

- Hospitalisation conventionnelle : 28 lits
- Hospitalisation de semaine : 14 lits
- Hôpital de jour : 4 places

- Unité de Soins intensifs respiratoires : 6 lits
- Unité de recherche clinique intégrée accréditée phase 1: 6 ETP

Activité (année 2022)

- 2013 RUMS (Hospitalisation Conventiionnelle/Hôpital de Semaine)
- 1290 RUMS séjours en hôpital de jour
- 235 RUMS (USIR)
- 7037 consultations
- 2872 explorations fonctionnelles respiratoires
- 1081 endoscopies respiratoires conventionnelles
- 378 endoscopies interventionnelles
- Une RCP hebdomadaire « cancérologie thoracique »
- Une RCP mensuelle « Hypertension Pulmonaire »
- Une RCA mensuelle « Asthme sévère »
- Un staff hebdomadaire « Allergies Graves »
- Une RCP mensuelle « Pneumopathies Interstitielles Diffuses »

Activités de recours :

- Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)
- Centre de Compétences Hypertension Pulmonaire
- Centre de Compétences Maladies Pulmonaire Rares
- Centre de Compétences Maladie de Rendu Osler (labellisation mai 2022)
- Endoscopie interventionnelle
- Cancérologie thoracique
- Diagnostic et traitement des allergies graves (médicaments, aliments, hyménoptères)

Recrutement :

- PACA
- Corse
- National et international (pour l'endoscopie interventionnelle)

Activités du candidat : Mission de recours et de continuité des soins incluant gardes et astreintes, avec une orientation particulière en oncologie thoracique, en lien avec l'équipe de chirurgie thoracique du CHU et les équipes d'oncologie médicale et de radiothérapie du Centre Antoine Lacassagne.

Depuis 2022

Co-responsable d'UF : Hospitalisation conventionnelle (HC) de 14 places. L'activité d'HC correspond à des parcours de soins bien définis : patients en provenance des urgences du CHU, patients suivis par les médecins du service, patients relevant des compétences ou activités de recours du service vis-à-vis du département, de la Corse et du Var. Cette partie de l'unité de 28 lits est dédiée plus spécifiquement aux patients en phase diagnostique ou de suivi de cancers thoraciques.

Activité de recours en Oncologie aigue

Activité de consultation d'onco-pneumologie

Activité de soins intensifs respiratoires et de prise en charge du patient défaillant respiratoire jusqu'à ventilation invasive (en remplacement du médecin des soins intensifs quand nécessaire)

Activité de recours d'avis spécialisé d'onco-pneumologie, d'endoscopie interventionnelle, de ponctions trans-thoraciques des tumeurs à visée diagnostique, et d'admission en hospitalisation complète ou en soins intensifs respiratoires, pour les patients du CHU de Nice et de sa région.

- i. Activité de recours pour les cancers thoraciques : 1 RCP de cancérologie thoracique par semaine (25 patients présentés). Inclusion en essai clinique des patients en collaboration avec les équipes régionales et nationales.
- ii. Formation continue des personnels médicaux et paramédicaux incluant un IPA pour les patients BPCO.
- iii. Membre de l'Unité de Recherche Clinique de Pneumologie
L'URC de pneumologie créée en 2007 est désormais constituée de 5 ETP dont 1 IDE. Cette structure est en auto-financement à hauteur de 250 k€/an.
- iv. Mise en place et participation aux projets de recherche académiques et industriels nationaux et internationaux (cf détails ci-après).
- v. Membre de l'unité Inserm U10181/UMR CNRS 7284 Institute for Research on Cancer and Aging (Equipe 4 Pr Hofman)

2023 responsable d'UF : Oncologie thoracique universitaire
Développement d'un HDJ d'oncologie thoracique
Création de 4 lits dédiés à la chimiothérapie et à l'immunothérapie anti-tumorale, et aux essais cliniques d'oncologie thoracique

F. Activités d'intérêt collectif

- 2014** Membre de l'Association Hospitalo-Libérale de Pneumologie Côte d'Azur
- 2021** Membre de la commission ECOS (Faculté de médecine)
- 2022** Editeur invité (Journal of Personalized Medicine)
- 2022** Membre de l'Institut Français de Cancérologie Thoracique (IFCT)
- 2022** Membre de la Société de Pneumologie de Langue Française
- 2022** Membre Groupe "Filières Cancers du Poumon" ARS PACA
- 2022** Membre de la session présidentielle de la mise à jour du Référentiel Rhône Alpes en Oncologie Thoracique (Groupe de travail ARISTOT – AURA)
- 2022** Membre du comité scientifique de la biobanque 06 CRB-Tumorotheque
- 2023** IHU RespirERA : Responsable de l'activité "développement d'une médecine de précision en oncologie thoracique" au sein du WP2
- 2023** Organisation de sessions d'information à destination du grand public sur le cancer du poumon – Centre Universitaire Méditerranéen

Activité de relecteur pour des journaux scientifiques ou médicaux :

Cancers (IF 6,639)

Journal of Personalized Medicine (IF 4,945)

Journal of Clinical Medicine (IF 4,242)

Cells (IF 6,6)

Diagnostics (IF 3,706)

Current Oncology (IF 3,677)

International Journal of Molecular Sciences (IF 5,329)

Discover Oncology (IF 4,667)

Frontiers in Oncology (IF 5,738)

G. Activités universitaires pédagogiques

Depuis 2011 - Enseignement IRFSS, Nice Croix Rouge Française

Depuis 2017 - Participation à la rédaction d'items du référentiel de pneumologie

Depuis 2017 - Préparation des conférences d'ECNi puis EDN (plateforme SIDES, Université Côte d'Azur)

Depuis 2019 - Participation à la R2C et R3C. Création de 10 mDCP 3 KFP et 20 QI par an pour la banque de données nationales et locales.

Depuis 2021 : Participation aux stations ECOS Université Côte d'Azur:

- Réunions pédagogiques régulières
- Nombre de scenarii en relecture : Relecture de 5 des 15 scenarii de pneumo-allergologie
- Membre de la Team ECOS Université Côté d'Azur.
- Responsable de circuit et examinateur ECOS.
- Validation de la Certification Examineur ECOS.

Depuis 2021 - Enseignement IFSI, CHU de Nice

Depuis 2021 - Enseignement de l'endoscopie respiratoire sur mannequin (CHU de Nice)

Depuis 2021 - Enseignement M2R Sciences du vivant parcours Cancérologie et Recherche Translationnelle (Université Côte d'Azur)

Depuis 2022 - Enseignement IFAS, CHU de Nice

Depuis 2022 - Enseignement IFMK, CHU de Nice

Depuis 2022 - Membre de la commission ECOS (Université Côte d'Azur).

Depuis 2022 - Enseignement UE. Biopathologie (Université Côte d'Azur)

2023 - Enseignement IFSI, La Gaude

2023 – Relecteur ECOS de pneumologie (Université Côte d'Azur)

2023 – Membre rédacteur des Tests de Concordance de Script pour le collège national de pneumologie (Pr Jouneau)

2023 – Enseignement U.E. professionnalisante –gestes techniques de pneumologie pour les étudiants en médecine – abord pleural médical (Université Côte d'Azur) – projet de publication comparant un enseignement professoral de la ponction pleurale versus un enseignement par des étudiants-tuteurs

2023 – Enseignement par la simulation de situations cliniques stéréotypées en pneumologie – mannequin Haute-Fidélité (Université Côte d'Azur)

2023 – Enseignement par la simulation – Développement d'un living lab au sein de l'IHU RespirERA – Université Côte d'Azur

Encadrement d'internes, de Docteurs Juniors, et d'assistants spécialistes associés.
 Enseignement aux étudiants de 2^{ème} cycle (Mise à jour du référentiel national du Collège des Enseignants de Pneumologie ; Cours magistraux à la faculté).
 Enseignement au sein de l'UE de Biopathologie, Université Côte d'Azur.
 Enseignement aux étudiants de 3^{ème} cycle (formation des internes du DES de pneumologie et en FST de cancérologie).

Score SIAPS : 460

H. Activités de recherche

i. Appartenance à des équipes de recherche

CNRS UMR 7284 Inserm U1081, Institute of Research on Cancer and Aging (IRCAN), Team 4 Pr Paul HOFMAN, Circulating Tumor Cells and Lung Tumor Progression

Equipe à fort potentiel de transfert vers la clinique par une recherche à prédominance translationnelle.

Excellente réputation internationale dans l'activité des collections biologiques (Centre de Ressources Biologiques ou « Biobanking ») et d'expertise scientifique notamment dans le domaine des biomarqueurs en oncologie.

Publications dans les meilleurs journaux de la spécialité pour le travail propre de l'équipe et dans les journaux d'excellence en collaboration.

Liens étroits avec les services cliniques.

La recherche clinique en pneumologie s'organise autour d'une équipe recherche intégrée au service de pneumologie du CHU de Nice et dont les personnels sont financés par les activités de recherche elles-mêmes.

L'augmentation des activités a ainsi permis le recrutement de 5 ETP auxquels s'ajoutent des stagiaires en formation recherche : MASTER, IBODE, IPA. Cette équipe est accrédité PHASE I.

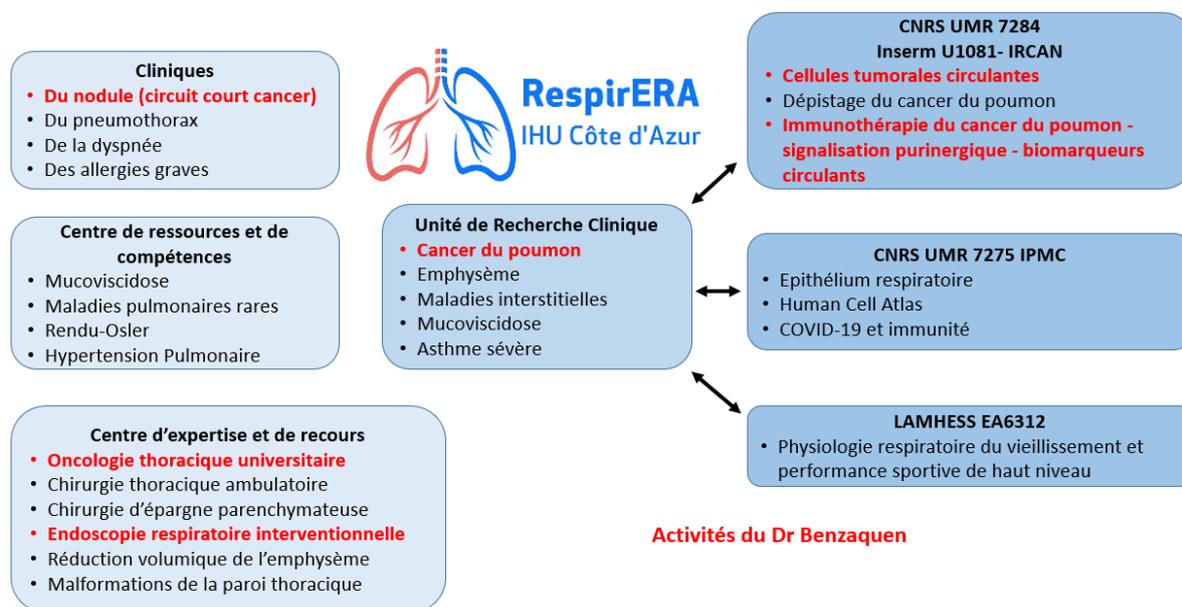
Mes thématiques de recherche clinique sont en lien étroits avec mes activités cliniques et viennent en complémentarité de celles du Pr Marquette et du Pr Leroy.

Participation aux travaux menés par le Pr Leroy sur l'étude des profils d'expression géniques de l'épithélium nez-bronches et la constitution d'un atlas en single cell de l'épithélium respiratoire au sein de l'unité CNRS UMR 7275 - Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - Université Côte d'Azur (responsable Dr Barbry)

Fonction	Nombre / ETP	Ancienneté
Ingénieur de recherche	2 / 1,8	4 – 10 ans
ARC	2 / 2	1 – 3 ans
IDE de recherche	2 / 1	2 – 5 ans
Stagiaires Master / IADE	2 par an	

L'augmentation de l'activité de recherche explique le doublement de l'équipe en 5 ans.

Cette organisation s'intègre au sein du nouvel Institut créé en 2023, l'Institut Hospitalo-Universitaire RespirERA et mes activités spécifiques intégrées sont présentées en rouge dans la figure ci-dessous :



Les registres de données de santé des cas patients sont établis en accord avec les réglementations en vigueur pour pouvoir (i) identifier rapidement les patients éligibles aux études cliniques académiques et industriels et (ii) constituer un support de données épidémiologiques et cliniques pour nos propres études académiques via le registre COLIBRI-Cancer thoracique.

C'est ainsi que nous avons d'une part participé à des registres existants et d'autre part créé nos propres registres :

- COLIBRI-BPCO,
- COLIBRI-PID,
- Registre des réactions allergiques
- Cohorte Rendu-Osler,
- Cohorte Mucoviscidose sur MUCODOMEOS + Registre national de la mucoviscidose
- Cohorte COBRA-Asthme
- Cohorte EMBARC pour les bronchectasies
- Registre national HTAP
- Cohorte RadiCo -PID
- GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques)
- RAV (Réseau d'allergo-vigilance)
- BAMARA (Registre des maladies rares)
- Cohorte cancers broncho-pulmonaires

Ces registres ont fait l'objet pour chacun de déclaration à la CNIL et si applicable de la signature d'un consentement éclairé pour le recueil prospectif de ces informations.

ii. Activité d'encadrement

Thèse de médecine (n=1, 2023) : P. Azzola - interne de pneumologie, titre : « Etude de l'impact d'une mise en aspiration manuelle sur la rentabilité diagnostique de la ponction par écho-endoscopie bronchique », manuscrit en préparation

Master 2 Recherche (n=1, 2023) : N. Pujol - interne de cancérologie, option radiothérapie. Team 4 du laboratoire de l'IRCAN (Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillessement). Titre : Etude de l'expression des adénosines récepteurs (A2R) et des ectonucléotidases CD39 et CD73 sur les cellules tumorales circulantes du cancer du poumon. Publication dans le cadre de cet encadrement : n=1 (revue de littérature, Molecular Profiling in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma: Towards a Switch to Next-Generation Sequencing Reflex Testing, Pujol et al, J Pers Med, doi: 10.3390/jpm12101684)

Thèse d'université (co-direction à 50%, n=1) : G. Inaudi Rignol - Titre : « Etude de l'expression de *KRAS G12C*, *KEAP1*, *STK11* et PD-L1 dans les cancers du poumon en tant que biomarqueurs théranostiques. » (2023 - 2026)

IDE (n=1) : N. Banse – Titre : Etude de l'intérêt d'un casque de réalité virtuelle pour diminuer l'anxiété liée au drainage thoracique (projet en cours de dépôt)

Aide-Soignante (n=1) : A. Guiguet – Titre : Mémoire de D.U. de Nutrition et maladies métaboliques : Etude de l'impact de la mise à l'assiette en soins intensifs respiratoires sur l'amélioration de la prise alimentaire (projet en cours de dépôt)

iii. Participation à des projets de recherche

Thématique de recherche : « Immunothérapie des cancers thoraciques ».

Activités de recherche clinique :

- i. Responsable de la systématisation en « routine clinique » de la Biopsie Liquide pour la recherche intégrée au soin en oncologie thoracique au CHU de Nice – recherche de signatures moléculaires circulantes sur biopsies liquides.
- ii. Inclusion des patients dans des essais de phase précoce locaux, nationaux et internationaux (AP-HM – Institut Gustave Roussy)
- iii. Développement de partenariats médicaux et scientifiques en oncologie thoracique avec le département d'Oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques de l'Hôpital Nord à Marseille et l'institut d'oncologie thoracique de l'Institut Gustave Roussy
- iv. Co-investigateur étude clinique DIAL (phase 3, délai d'arrêt de l'immunothérapie d'entretien ; CBNPC sans addiction oncogénique, IFCT, Pr A.C.Toffart)

- v. Co-investigateur étude clinique COCOON (phase 2, Amivantamab – Lazertinib ; CBNPC muté *EGFR*, Janssen)
- vi. Co-investigateur PHRC étude clinique WHIRL (phase 3, chimio-immunothérapie sujet âgé, IGR, Dr M.Frelaut)
- vii. Co-investigateur PHRC étude clinique LUNG-IMMUNOMEK (phase 1b/2, TKI anti-MEK – CBNPC, GFL, Pr F.Ghiringhelli)
- viii. Responsable au sein du WP2 de l'IHU, de l'activité liée au « développement d'une médecine de précision en oncologie thoracique » - IHU RespirERA.

Activités de recherche translationnelle :

- i. Co-investigateur de l'étude CIRCULAR (Institut Bergonié) évaluant prospectivement la corrélation entre les mutations de l'EGFR circulant obtenu par PCR sur biopsie liquide versus son expression tissulaire chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules.
- ii. Travaux de recherche translationnelle dans la continuité de ma thèse d'université soutenue dans le domaine du microenvironnement inflammatoire tumoral
- iii. Responsable du projet de recherche « Etude de l'expression des récepteurs A2R et des ectonucléotidases CD39 et CD73 sur les cellules tumorales circulantes du carcinome bronchique non à petites cellules localisé », dans le cadre de recherche. (Numéro d'enregistrement ClinicalTrials : NCT05648188) ; Objectif : Caractériser de nouveaux biomarqueurs combinatoires théranostiques en immuno-oncologie du cancer du poumon.
- iv. Production scientifique
 - a. Bibliométrie

SIGAPS personnel total : 706 [2016-2023] dont 498 points en tant que signataire en position 1^{er}, 2^{ème} ou dernier auteur.

Index h (Scopus) : 15

- Publications nationales

Delin, M ; Gilardoni, JM ; Cremoni, M ; Ben Hayoun, M ; Keirle, G ; Pradelli, J ; **Benzaquen, J** ; Leroy, S , [*The role of hyponatremia in the rapid onset of coma after Cyclophosphamide*]., **Rev Mal Respir**, 2022, 39, 571-574 (IF: 0.6)

Heeke, S ; Delingette, H ; Fanjat, Y ; Long-Mira, E ; Lassalle, S ; Hofman, V ; **Benzaquen, J** ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Ilié, M , [*The age of artificial intelligence in lung cancer pathology: Between hope, gloom and perspectives*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 130-136 (IF: 0.5)

Hofman, V ; **Benzaquen, J** ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudotumor lesions induced by infectious agents. Case n°5*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 267-270 (IF: 0.5)

Hofman, V ; **Benzaquen, J** ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudo tumor lesions induced by infectious agents. Case n°6*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 271-273 (IF: 0.5)

Hofman, P ; **Benzaquen, J** ; Lassalle, S ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudo-tumor lesions induced by infectious agents. Case no. 8*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 277-279 (IF: 0.5)

Hofman, P ; **Benzaquen, J** ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudo-tumor lesions induced by infectious agents. Case no. 7*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 274-276 (IF: 0.5)

Ilié, M ; **Benzaquen, J** ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudo-tumor lesions induced by infectious agents. Case No. 4*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 264-266 (IF: 0.5)

Ilié, M ; **Benzaquen, J** ; Diascorn, Y ; Cohen, C , [*Pseudo tumor lesions induced by infectious agents. Case no. 3*]., **Ann Pathol**, 2019, 39, 261-263 (IF: 0.5)

Benzaquen, J ; Marquette, CH ; Glaichenhaus, N ; Leroy, S ; Hofman, P ; Ilié, M , [*The biological rationale for immunotherapy in cancer*]., **Rev Mal Respir**, 2018, 35, 206-222 (IF: 0.6)

Benzaquen, J ; Pradelli, J ; Padovani, B ; Marquette, CH ; Leroy, S , [*Emphysema, did you say emphysema?*], **Rev Mal Respir**, 2018, 35, 83-87 (IF: 0.6)

- Publications internationales

Benzaquen, J; Klooster, K; Herth, F.J.F.; Rubenstein, J; Marquette, C.H.; Slebos, D.J.; Boutros, J, Vocal cord paralysis as a rare complication of bronchoscopic lung volume reduction: a case series of five patients, **Eur. Respir. J.**, 2023, 62 (IF: 24.9)

Bontoux, C; Lespinet-Fabre, V; Tanga, V; Allegra, M; Salah, M; Lalvée, S; Goffinet, S; **Benzaquen, J**; Marquette, C.H.; Ilié, M; Hofman, V; Hofman, P, Ultra-Fast Amplicon-Based Next-Generation Sequencing in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, **J. Vis. Exp.**, 2023, 8 (IF: 1.2)

Bontoux, C; Marcovich, A; Goffinet, S; Pesce, F; Tanfa, V; Bohly, D; Salah, M; Washetine, K; Messaoudi, Z; Felix, J.M.; Bonnetaud, C; Wang, L; Menon, G; Berthet, J.P.; Cohen, C; **Benzaquen, J**; Marquette, C.H.; Lassalle, S; Long-Mira, E; Hofman, V; Xerri, L; Ilié, M; Hofman, P, The Need to Set up a Biobank Dedicated to Lymphoid Malignancies: Experience of a Single Center (Laboratory of Clinical and Experimental Pathology, University Côte d'Azur, Nice, France), **J. Pers. Med.**, 2023, 13 (IF: 3.4)

Benzaquen, J ; Bondiau, P.Y. ; Otto, J ; Marquette, C ; Berthet, J.P. ; Naghavi, A ; Schiappa, R ; Hannoun-Levi, J.M. ; Padovani, B ; Doyen, J, Comparison of outcome after stereotactic ablative radiotherapy of patients with metachronous lung versus primary lung cancer., **Radiat. Oncol.**, 2023, 18 (IF: 3.6)

Ilié, M ; Hofman, V ; Bontoux, C ; Goffinet, S ; **Benzaquen, J** ; Heeke, S ; Boutros, J ; Lassalle, S ; Long-Mira, E ; Zahaf, K ; Lalvée, S ; Lespinet-Fabre, A ; Bordone, O ; Tanga, V ; Gomez-Caro A ; Cohen, C ; Berthet, JP ; Marquette, C ; Hofman, P, Lack of correlation between MET and PD-L1 expression in non-small cell lung cancer revealed by comparative study of matched biopsies and surgical resection samples., **Lung Cancer**, 2023, 181 (IF: 5.3)

Ilié, M ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Long-Mira, E ; Lassalle, S ; Boutros, J ; Bontoux, C ; Lespinet-Fabre, V ; Bordone, O ; Tanga, V ; Allegra, M ; Salah, M ; Fayada, J ; Leroy, S ; Vassallo, M ; Touitou, I ; Courjon, J ; Contenti, J ; Carles, M ; Marquette, C ; Hofman, P, *Accurate Detection of SARS-CoV-2 by Next-Generation Sequencing in Low Viral Load Specimens.*, **Int J Mol Sci**, 2023, 24 (IF: 5.6)

Hofman, V ; Heeke, S ; Bontoux, C ; Chalabreysse, L ; Barritault, M ; Bringuier, PP ; Fenouil, T ; Benzerdjeb, N ; Begueret, H ; Merlio, JP ; Caumont, C ; Piton, N ; Sabourin, JC ; Evrard, S ; Syrykh, C ; Vigier, A ; Brousset, P ; Mazieres, J ; Long-Mira, E ; **Benzaquen, J** ; Boutros, J ; Allegra, M ; Tanga, V ; Lespinet-Fabre, V ; Salah, M ; Bonnetaud, C ; Bordone, O ; Lassalle, S ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Hofman, P , *Ultrafast Gene Fusion Assessment for Nonsquamous NSCLC.*, **JTO Clin Res Rep**, 2023, 4, 100457 (IF: 2.3)

Pujol, N ; Heeke, S ; Bontoux, C ; Boutros, J ; Ilié, M ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Hofman, P ; **Benzaquen, J** , *Molecular Profiling in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma: Towards a Switch to Next-Generation Sequencing Reflex Testing.*, **J Pers Med**, 2022, 12 (IF: 3.4)

Bontoux, C ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Heeke, S ; Hanneltel, P ; Capela-Brosseau-Laborde, P ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Hofman, P , *Deciphering the Impact of HER2 Alterations on Non-Small-Cell Lung Cancer: From Biological Mechanisms to Therapeutic Approaches.*, **J Pers Med**, 2022, 12 (IF: 3.4)

Khatir, W ; Humbert, O ; **Benzaquen, J** ; Bontoux, C ; Neels, J ; Berland, L ; Gallardo Rivera, FA ; Allegra, M ; Salah, M ; Tanga, V ; Bordone, O ; Fayada, J ; Lespinet-Fabre, V ; Bohly, D ; Long-Mira, E ; Lassalle, S ; Vouret, V ; Brest, P ; Mograbi, B ; Maniel, C ; Otto, J ; Boutros, J ; Heeke, S ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Ilié, M , *Identification of a circulating immunological signature predictive of response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer.*, **Clin Transl Med**, 2022, 12, e1018 (IF: 10.6)

Martinuzzi, E ; Boutros, J ; Glaichenhaus, N ; Marquette, CH ; Hofman, P ; **Benzaquen, J** , *Escape of SARS-CoV-2 Variant Omicron to Mucosal Immunity in Vaccinated Subjects.*, **Open Forum Infect Dis**, 2022, 9, ofac362, doi: 10.1093/ofid/ofac362 (IF: 4.2)

Liu, D ; **Benzaquen, J** ; Morris, LGT ; Ilié, M ; Hofman, P , *Mutations in KMT2C, BCOR and KDM5C Predict Response to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer.*, **Cancers (Basel)**, 2022, 14, doi: 10.3390/cancers14112816 (IF: 5.2)

Martinuzzi, E ; **Benzaquen, J** ; Guerrin, O ; Leroy, S ; Simon, T ; Ilié, M ; Hofman, V ; Allegra, M ; Tanga, V ; Michel, E ; Boutros, J ; Maniel, C ; Sicard, A ; Glaichenhaus, N ; Czerkinsky, C ; Blancou, P ; Hofman, P ; Marquette, C ; *A Single Dose of COVID-19 mRNA Vaccine Induces Airway Immunity in COVID-19 Convalescent Patients.* **Clin Infect Dis**, 2022 39, 571-574, doi: 10.1093/cid/ciac378 (IF: 11.8)

Janho Dit Hreich, S ; **Benzaquen, J** ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V. The Purinergic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer. **Cancers (Basel)**. 2022 Apr 11;14(8):1926. doi: 10.3390/cancers14081926 (IF: 5.2)

Ilié, M ; **Benzaquen, J** ; Tourniaire, P ; Heeke, S ; Ayache, N ; Delingette, H & al. Deep Learning Facilitates Distinguishing Histologic Subtypes of Pulmonary Neuroendocrine Tumors on Digital Whole-Slide Images. **Cancers (Basel)**. 2022 Mar 29;14(7):1740. doi: 10.3390/cancers14071740. (IF: 5.2)

Guisier F, Deslee G, Birembaut P, Escarguel B, Chapel F, Bota S, Métayer J, Lachkar S, Capron F, Homasson JP, Taulelle M, Quintana M, Raspaud C, Messelet D, **Benzaquen J**, Hofman P, Baddredine J, Paris C, Cales V, Laurent P, Vignaud JM, Ménard O, Copin MC, Ramon P, Bouchindhomme B, Tavernier JY, Quintin I, Quiot JJ, Galateau-Sallé F, Zalcman G, Piton N, Thiberville L. *Endoscopic Follow-up of Low Grade Precancerous Bronchial Lesions in High-Risk Patients: long-term results of the SELEPREBB randomized multicentre trial.* **Eur Respir J**. 2022 Mar 2:2101946. doi: 10.1183/13993003.01946-2021 (IF: 24.9)

Dres, M ; Gama de Abreu, M ; Merdji, H ; Müller-Redetzky, H ; Dellweg, D ; Randerath, WJ, Mortaza, S; Jung, B; Bruells, C; Mörer, O; Scharffenberg, M; Jaber, S; Besset, S; Bitter, T; Geise, A; Heine, A; Malfentheiner, M; Kortgen, A; **Benzaquen, J** ; Nelson, T ; Uhrig, A ; Mönig, O ; Meziani, F ; Demoule, A ; Similowski, T ; RESCUE-2 Study Group Investigators , *Randomised Clinical Study of Temporary Transvenous Phrenic Nerve Stimulation in Difficult-to-Wean Patients.*, **Am J Respir Crit Care Med**, 2022 (IF: 24.7)

Boutros, J ; Marquette, CH ; Ichai, C ; Leroy, S ; **Benzaquen, J**, *Multidisciplinary management of tracheobronchial injury.*, **Eur Respir Rev**, 2022, 31 (IF: 7.5)

Hofman, P ; Bordone, O ; Chamorey, E ; **Benzaquen, J** ; Schiappa, R ; Lespinet-Fabre, V ; Lantéri, E ; Brest, P ; Mograbi, B ; Maniel, C ; Tanga, V ; Allegra, M ; Salah, M ; Fayada, J ; Boutros, J ; Leroy, S ; Heeke, S ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Ilié, M , *Setting-Up a Rapid SARS-CoV-2 Genome Assessment by Next-Generation Sequencing in an Academic Hospital Center (LPCE, Louis Pasteur Hospital, Nice, France).*, **Front Med (Lausanne)**, 2021, 8 (IF: 3.9)

Boutros, J ; **Benzaquen, J** ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Labaky, M ; Benchetrit, D ; Lavrut, T ; Leroy, S ; Chemla, R ; Carles, M ; Tanga, V ; Maniel, C ; Bordone, O ; Allégra, M ; Lespinet, V ; Fayada, J ; Griffonnet, J ; Hofman, V ; Hofman, P , *Salivary detection of*

COVID-19: clinical performance of oral sponge sampling for SARS-CoV-2 testing., **ERJ Open Res.** 2021 6;7 (IF: 4.6)

Hofman, P ; Allegra, M ; Salah, M ; **Benzaquen, J** ; Tanga, V ; Bordone, O ; Fayada, O ; Long-Mira, E ; Lasalle, S ; Lanteri, E ; Lespinet-Fabre, V ; Brest, P ; Mograbi, B ; Maniel, C ; Boutros, J ; Leroy, S ; Heeke, S ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Ilié, M , *Evaluation of Sample Pooling for SARS-CoV-2 Detection in Nasopharyngeal Swab and Saliva Samples with the Idylla SARS-CoV-2 Test.*, **Microbiol Spectr**, 2021, e0099621 (IF : 3.7)

Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Vallee, A ; Allegra, M ; Mazieres, J ; Fayada, J ; Rajamani, J ; Lee, M ; Ordinario, E ; Tiotiu, A ; Cadranel, J ; Poudenx, M ; Moro-Sibilot, D ; Barlesi, F ; Gervais, R ; Thariat, J ; Tanga, V ; Boutros, J ; Ilié, M ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Denis, MG ; Hofman, P , *Detection of ALK fusion transcripts in plasma of non-small cell lung cancer patients using a novel RT-PCR based assay.*, **Ann Transl Med**, 2021, 9, 922 (IF : 3.6)

Hofman, P ; Boutros, J ; Benchetrit, D ; **Benzaquen, J** ; Leroy, S ; Tanga, V ; Bordone, O ; Allégra, M ; Lespinet, V ; Fayada, J ; Maniel, C ; Griffonnet, J ; Selva, E ; Tronccone, G ; Portella, G ; Lavrut, T ; Chemla, R ; Carles, M ; Ilié, M ; Marquette, CH , *A rapid near-patient RT-PCR test for suspected COVID-19: a study of the diagnostic accuracy.*, **Ann Transl Med**, 2021, 9, 921 (IF : 3.6)

Janho Dit Hreich, S ; **Benzaquen, J** ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *To inhibit or to boost the ATP/P2RX7 pathway to fight cancer-that is the question.*, **Purinergic Signal**, 2021, 17(4): 619–631 (IF : 3.5)

Boutros, J ; **Benzaquen, J** ; Marquette, CH ; Leroy, S , *The Unforeseen Path to the Superior Vena Cava.*, **Am J Respir Crit Care Med**, 2021, 204, e51-e53 (IF : 24.7)

Heeke, S ; Hofman, V ; **Benzaquen, J** ; Otto, J ; Tanga, V ; Zahaf, K ; Allegra, M ; Lassalle, S ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Hofman, P , *Detection of EGFR Mutations From Plasma of NSCLC Patients Using an Automatic Cartridge-Based PCR System.*, **Front Pharmacol**, 2021, 12, 657743 (IF : 5.6)

Ilié, M ; Mazières, J ; Chamorey, E ; Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Thamphya, B ; Boutros, J ; Tiotiu, A ; Fayada, J ; Cadranel, J ; Poudenx, M ; Moto-Sibilot, D ; Barlesi, F ; Thariat, J ; Clément-Duchêne, C ; Tomasini, P ; Hofman, V ; Marquette, CH ; Hofman, P ; STALKLUNG01 Study Consortium Investigators , *Prospective Multicenter Validation of the Detection of ALK Rearrangements of Circulating Tumor Cells for Noninvasive Longitudinal Management of Patients With Advanced NSCLC.*, **J Thorac Oncol**, 2021, 16, 807-816 (IF : 20.4)

Douguet, L ; Janho Dit Hreich, S ; **Benzaquen, J** ; Seguin, L ; Juhel, T ; Dezitter, X ; Duranton, C ; Ryffel, B ; Kanellopoulos, J ; Delarasse, C ; Renault, N ; Furman, C ; Homerin, G ; Féral, C ; Cherfils-Vicini, J ; Millet, R ; Adriouch, S ; Ghinet, A ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *A small-molecule P2RX7 activator promotes anti-tumor immune responses and sensitizes lung tumor to immunotherapy.*, **Nat Commun**, 2021, 12, 653 (IF : 16.6)

Hofman, P ; Ilié, M ; Chamorey, E ; Brest, P ; Schiappa, R ; Nakache, V ; Antoine, M ; Barberis, M ; Begueret, H ; Bibeau, F ; Bonnetaud, C ; Boström, P ; Brousset, P ; Bubendorf, L ; Carvalho, L ; Cathomas, G ; Cazes, A ; Chalabreysse, L ; Chenard, MP ; Copin, MC ; Côté, JF ; Damotte, D ; De Leval, L ; Delongova, P ; Thomas de Montpreville, V ; De Muret, A ; Dema, A ; Dietmaier, W ; Evert, M ; Fabre, A ; Forest, F ; Foulet, A ; Garcia, S ; Garcia-Martos, M ; Gibault, L ; Gorkiewicz, G ; Jonigk, D ; Gosney, J ; Hofman, A ; Kern, I ; Kerr, K ; Kossai, M ; Kriegsmann, M ; Lassalle, S ; Long-Mira, E ; Lupo, A ; Mamilos, A ; Matěj, R ; Meilleroux, J ; Ortiz-Villalón, C ; Panico, L ; Panizo, A ; Papotti, M ; Pauwels, P ; Pelosi, G ; Penault-Llorca, F ; Pop, O ; Poté, N ; Cajal, SRY ; Sabourin, JC ; Salmon, I ; Sajin, M ; Savic-Prince, S ; Schildhaus, HU ; Schirmacher, P ; Serre, I ; Shaw, E ; Sizaret, D ; Stenzinger, A ; Stojsic, J ; Thunnissen, E ; Timens, W ; Troncone, G ; Werlein, C ; Wolff, H ; Berthet, JP ; **Benzaquen, J** ; Marquette, CH ; Hofman, V ; Calabrese, F , *Clinical and molecular practice of European thoracic pathology laboratories during the COVID-19 pandemic. The past and the near future.*, **ESMO Open**, 2021, 6, 100024 (IF : 7.3)

Tanga, V ; Leroy, S ; Fayada, J ; Hamila, M ; Allegra, M ; Messaoudi, Z ; Bonnetaud, C ; Lespinet, V ; Bordone, O ; Washetine, K ; Griffonnet, J ; Maniel, C ; Philibert, L ; Selva, E ; **Benzaquen, J** ; Ilié, M ; Long, E ; Lassalle, S ; Lantéri, E ; Marquette, CH ; Hofman, V ; Hofman, P , *Establishment of a Collection of Blood-Derived Products from COVID-19 Patients for Translational Research: Experience of the LPCE Biobank (Nice, France).*, **Biopreserv Biobank**, 2020, 18, 517-524 (IF : 1.6)

Benzaquen, J ; Dit Hreich, SJ ; Heeke, S ; Juhel, T ; Lalvee, S ; Bauwens, S ; Sacconi, S ; Lenormand, P ; Hofman, V ; Butori, M ; Leroy, S ; Berthet, JP ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *P2RX7B is a new theranostic marker for lung adenocarcinoma patients.*, **Theranostics**, 2020, 10, 10849-10860 (IF : 12.4)

Chardin, D ; Paquet, M ; Schiappa, R ; Darcourt, J ; Bailleux, C ; Poudenx, M ; Sciazza, A ; Ilié, M ; **Benzaquen, J** ; Martin, N ; Otto, J ; Humbert, O , *Baseline metabolic tumor volume as a strong predictive and prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with PD1 inhibitors: a prospective study.*, **J Immunother Cancer**, 2020, 8 (IF: 10.9)

Marquette, CH ; Boutros, J ; **Benzaquen, J** ; Ferreira, M ; Pastre, J ; Pison, C ; Padovani, B ; Bettayeb, F ; Fallet, V ; Gubert, N ; Basille, D ; Ilié, M ; Hofman, V ; Hofman, P ; AIR projet Study Group , *Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening: a prospective cohort study.*, **Lancet Respir Med**, 2020, 8, 709-716 (IF : 76.2)

Bouhlel, L ; Doyen, J ; Chamorey, E ; Poudenx, M ; Ilie, M ; Gal, J ; Guigay, J ; **Benzaquen, J** ; Marquette, CH ; Berthet, JP ; Mouroux, J ; Schiappa, R ; Padovani, B ; Hofman, P ; Otto, J , *Occurrence and number of immune-related adverse events are independently associated with survival in advanced non-small-cell lung cancer treated by nivolumab.*, **Bull Cancer**, 2020, 107, 946-958 (IF : 1.2)

Brest, P ; **Benzaquen, J** ; Klionsky, DJ ; Hofman, P ; Mograbi, B , *Open questions for harnessing autophagy-modulating drugs in the SARS-CoV-2 war: hope or hype?*, **Autophagy**, 2020, 16, 2267-2270 (IF :13.3)

Boutros, J ; **Benzaquen, J** ; Delin, M ; Padovani, B ; Marquette, CH ; Leroy, S , *Exuberant cystic destruction of lung parenchyma.*, **Respir Med Res**, 2020, 78, 100755 (IF : 2.3)

Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Long-Mira, E ; Lespinet, V ; Bordone, O ; Marquette, CH ; Delingette, H ; Ilié, M ; Hofman, P , *Comparison of Three Sequencing Panels Used for the Assessment of Tumor Mutational Burden in NSCLC Reveals Low Comparability.*, **J Thorac Oncol**, 2020, 15, 1535-1540 (IF : 20.4)

Hofman, V ; **Benzaquen, J** ; Heeke, S ; Lassalle, S ; Poudenx, M ; Long, E ; Lantéri, E ; Bordone, O ; Lespinet, V ; Tanga, V ; Bonnetaud, C ; Bille, Y ; Ilié, M ; Marquette, CH ; Barlesi, F ; Boutros, J ; Hofman, P , *Real-world assessment of the BRAF status in non-squamous cell lung carcinoma using VE1 immunohistochemistry: A single laboratory experience (LPCE, Nice, France).*, **Lung Cancer**, 2020, 145, 58-62 (IF : 5.3)

Lassalle, S ; Hofman, V ; Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Long, E ; Poudenx, M ; Lantéri, E ; Boutros, J ; Tanga, V ; Zahaf, K ; Lalvée, S ; Lespinet, V ; Bordone, O ; Félix, JM ; Bonnetaud, C ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Hofman, P , *Targeted Assessment of the EGFR Status as Reflex Testing in Treatment-Naive Non-Squamous Cell Lung Carcinoma Patients: A Single Laboratory Experience (LPCE, Nice, France).*, **Cancers (Basel)**, 2020, 12 (IF: 5.2)

Heeke, S ; Hofman, V ; Ilié, M ; Allegra, M ; Lespinet, V ; Bordone, O ; **Benzaquen, J** ; Boutros, J ; Poudenx, M ; Lalvée, S ; Tanga, V ; Salacroup, Bonnetaud, C ; Marquette, CH ; Hofman, P , *Prospective evaluation of NGS-based liquid biopsy in untreated late stage non-squamous lung carcinoma in a single institution.*, **J Transl Med**, 2020, 18, 87 (IF : 7.4)

Pradelli, J ; Verdoire, P ; Boutros, J ; Frin, AC ; Follana, P ; Duquesne, J ; Marquette, CH ; **Benzaquen, J** ; Ben Hayoun, M ; Leroy, S , *Allergy Evaluation of Hypersensitivity to Platinum Salts and Taxanes: A Six-Year Experience.*, **J Allergy Clin Immunol Pract**, 2020, 8, 1658-1664 (IF: 9.4)

Boutros, J ; Muzzone, M ; **Benzaquen, J** ; Levraut, M ; Marquette, CH ; Rocher, F ; Diascorn, Y ; Padovani, B ; Hofman, V ; Leroy, S , *A case report of exogenous lipid pneumonia associated with avocado/soybean unsaponifiables.*, **BMC Pulm Med**, 2019, 19, 234 (IF : 3.1)

Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Ilié, M ; Allegra, M ; Long-Mira, E ; Lassalle, S ; Salacroup, C ; Bonnetaud, C ; Fayada, J ; Gazoppi, L ; Ribeyre, L ; Castelnau, O ; Ganier, G ; Cattet, F ; Nanni, I ; De Fraipont, F ; Cohen, C ; Berthet, JP ; Leroy, S ; Poudenx, M ; Marquette, CH ; Denis, MG ; Barlesi, F ; Hofman, P , *Critical Assessment in Routine Clinical Practice of Liquid Biopsy for EGFR Status Testing in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Laboratory Experience (LPCE, Nice, France).*, **Clin Lung Cancer**, 2020, 21, 56-65.e8 (IF : 3.6)

Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Long-Mira, E ; Audelan, B ; Lespinet, V ; Bordone, O ; Lalvée, S ; Sahaf, K ; Poudenx, M ; Humbert, O ; Montaudié, H ; Dugourd, PM ;

Chassang, M ; Passeron, T ; Delingette, H ; Marquette, CH ; Hofman, V ; Stenzinger, A ; Ilié, M ; Hofman, P , *In-house Implementation of Tumor Mutational Burden Testing to Predict Durable Clinical Benefit in Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma Patients.*, **Cancers (Basel)**, 2019, 11 (IF : 5.2)

Benzaquen, J ; Heeke, S ; Janho Dit Hreich, S ; Douguet, L ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *Alternative splicing of P2RX7 pre-messenger RNA in health and diseases: Myth or reality?*, **Biomed J**, 2019, 42, 141-154 (IF : 5.5)

Hofman, V ; Rouquette, I ; Long-Mira, E ; Piton, N ; Chamorey, E ; Heeke, S ; Vignaud, JM ; Yguel, C ; Mazières, J ; Lepage, AL ; Bibeau, F ; Begueret, H ; Lassalle, S ; Lalvée, S ; Sahaf, K ; **Benzaquen, J** ; Poudenx, M ; Marquette, CH ; Sabourin, JC ; Ilié, M ; Hofman, P , *Multicenter Evaluation of a Novel ROS1 Immunohistochemistry Assay (SP384) for Detection of ROS1 Rearrangements in a Large Cohort of Lung Adenocarcinoma Patients.*, **J Thorac Oncol**, 2019, 14, 1204-1212 (IF : 20.4)

Benzaquen, J ; Boutros, J ; Marquette, C ; Delingette, H ; Hofman, P , *Lung Cancer Screening, Towards a Multidimensional Approach: Why and How?*, **Cancers (Basel)**, 2019, 11 (IF : 5.2)

Heeke, S ; Hofman, V ; Long-Mira, E ; Lespinet, V ; Lalvée, S ; Bordone, O ; Ribeyre, C ; Tanga, V ; **Benzaquen, J** ; Leroy, S ; Cohen, C ; Mouroux, J ; Marquette, CH ; Ilié, M ; Hofman, M , *Use of the Ion PGM and the GeneReader NGS Systems in Daily Routine Practice for Advanced Lung Adenocarcinoma Patients: A Practical Point of View Reporting a Comparative Study and Assessment of 90 Patients.*, **Cancers (Basel)**, 2018, 10 (IF: 5.2)

Makris, D ; Leroy, S ; Pradelli, J ; **Benzaquen, J** ; Guenard, H ; Perotin, JM ; Zakynthinos, S ; Zakynthinos, E ; Deslee, G ; Marquette, CH , *Changes in dynamic lung mechanics after lung volume reduction coil treatment of severe emphysema.*, **Thorax**, 2018, 73, 584-586 (IF: 10)

Ilie, M ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Lassalle, S ; Yazbeck, N ; Leroy, S ; Heeke, S ; Bence, C ; Mograbi, B ; Glaichenhaus, N ; Marquette, CH ; Hofman, P , *Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Biological Principles and Future Opportunities.*, **Curr Mol Med**, 2017, 17, 527-540 (IF: 2.5)

Leroy, S ; **Benzaquen, J** ; Mazzetta, A ; Marchand-Adam, S ; Padovani, B ; Israel-Biet, D ; Pison, C ; Chanez, P ; Cadranet, J ; Mazières, J ; Jounieaux, V ; Cohen, C ; Hofman, V ; Ilié, M ; Hofman, P ; Marquette, CH ; AIR Project Study Group , *Circulating tumour cells as a potential screening tool for lung cancer (the AIR study): protocol of a prospective multicentre cohort study in France.*, **BMJ Open**, 2017, 7, e018884 (IF : 2.9)

Deslée, G ; Leroy, S ; Perotin, JM ; Mal, H ; Dutau, H ; Bourdin, A ; Vergnon, JM ; Pison, C ; Dury, S ; **Benzaquen, J** ; Bonnaire, M ; Dukic, S ; Barbe, C ; Marquette, CH ; on behalf of the REVOLENS Study Group , *Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema: results from the REVOLENS study.*, **Eur Respir J**, 2017, 50 (IF : 24.9)

- **Cinq principales publications :**

Benzaquen, J ; Heeke, S ; Janho Dit Hreich, S ; Douguet, L ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *Alternative splicing of P2RX7 pre-messenger RNA in health and diseases: Myth or reality?*, **Biomed J**, 2019, 42, 141-154 (IF : 5.5)

Heeke, S ; **Benzaquen, J** ; Hofman, V ; Ilié, M ; Allegra, M ; Long-Mira, E ; Lassalle, S ; Salacroup, C ; Bonnetaud, C ; Fayada, J ; Gazoppi, L ; Ribeyre, L ; Castelnau, O ; Ganier, G ; Cattet, F ; Nanni, I ; De Fraipont, F ; Cohen, C ; Berthet, JP ; Leroy, S ; Poudenx, M ; Marquette, CH ; Denis, MG ; Barlesi, F ; Hofman, P , *Critical Assessment in Routine Clinical Practice of Liquid Biopsy for EGFR Status Testing in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Laboratory Experience (LPCE, Nice, France).*, **Clin Lung Cancer**, 2020, 21, 56-65.e8 (IF : 3.6)

Benzaquen, J ; Dit Hreich, SJ ; Heeke, S ; Juhel, T ; Lalvee, S ; Bauwens, S ; Saccani, S ; Lenormand, P ; Hofman, V ; Butori, M ; Leroy, S ; Berthet, JP ; Marquette, CH ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *P2RX7B is a new theranostic marker for lung adenocarcinoma patients.*, **Theranostics**, 2020, 10, 10849-10860 (IF : 12.4)

Douguet, L ; Janho Dit Hreich, S ; **Benzaquen, J** ; Seguin, L ; Juhel, T ; Dezitter, X ; Duranton, C ; Ryffel, B ; Kanellopoulos, J ; Delarasse, C ; Renault, N ; Furman, C ; Homerin, G ; Féral, C ; Cherfils-Vicini, J ; Millet, R ; Adriouch, S ; Ghinet, A ; Hofman, P ; Vouret-Craviari, V , *A small-molecule P2RX7 activator promotes anti-tumor immune responses and sensitizes lung tumor to immunotherapy.*, **Nat Commun**, 2021, 12, 653 (IF : 16.6)

Boutros, J ; Marquette, CH ; Ichai, C ; Leroy, S ; **Benzaquen, J**, *Multidisciplinary management of tracheobronchial injury.*, **Eur Respir Rev**, 2022, 31 (IF: 7.5)

- **Publications "à visée scientifique" dans des revues avec comité de lecture en tant que membre d'un collectif d'investigateurs (non auteur)**

Bulsei, J ; Leroy, S ; Perotin, JM ; Mal, H ; Marquette, CH ; Dutau, H ; Bourdin, A ; Vergnon, JM ; Pison, C ; Kessler, R ; Journieaux, V ; Salaün, M ; Marceau, A ; Dukic, S ; Barbe, C ; Bonnaire, M ; Deslee, G ; Durand-Zaleski, I ; REVOLENS study group , *Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in patients with severe emphysema: results from the 2-year follow-up crossover REVOLENS study (REVOLENS-2 study).*, **Respir Res**, 2018, 19, 84 (IF : 5.8)

- Grille bibliométrique

nombre de publications (Pubmed®)					
nb total d'articles	65	nb total d'articles en premier	7	nb total d'articles en dernier	3
nb total d'articles en langue anglaise	55	nb total d'articles en langue anglaise en premier	5	nb total d'articles en langue anglaise en dernier	3
nb total d'articles en langue anglaise avec IF ≥ 3	47	nb total d'articles en langue anglaise en premier avec IF ≥ 3	5	nb total d'articles en langue anglaise en dernier avec IF ≥ 3	3
nb total d'articles originaux* en langue anglaise	54	nb total d'articles originaux* en langue anglaise en premier	5	nb total d'articles originaux* en langue anglaise en dernier	3
nb total d'articles originaux* en langue anglaise en premier ou dernier IF ≥ 3	7	nb total d'articles originaux* en langue anglaise en premier ou dernier SIGAPS A	3	nb total d'articles originaux* en langue anglaise en premier ou dernier SIGAPS B	1
nb total d'articles dans la Revue des Maladies Respiratoires	3	nb total d'articles dans la Revue des Maladies Respiratoires en premier ou en dernier	2	nb total d'articles en tant que membre d'un collectif d'investigateurs (non auteur)	1
nb total d'articles dans Respiratory Medicine and Research	1	nb total d'articles dans Respiratory Medicine and Research en premier ou en dernier	0	nb total d'articles en tant que membre d'un collectif d'investigateurs (non auteur)	0
* à l'exclusion des éditoriaux, lettres en réponse, cas cliniques et revues générales, mais à l'inclusion des "lettres originales" (rapportant des données de recherche).					
score SIGAPS individuel (2016-2023)					
Total (uniquement non investigateur)	706	sur 10 ans	706	sur 5 ans	677
pourcentage dans revues A	26%	pourcentage dans revues B	15%		
score SIGAPS de l'équipe hospitalière d'appartenance					
total	2866	sur 10 ans (2013-2023)	2866	sur 5 ans (2018-2023)	2554
h-index	15				

b. Extraction SIGAPS

Rapport de publication

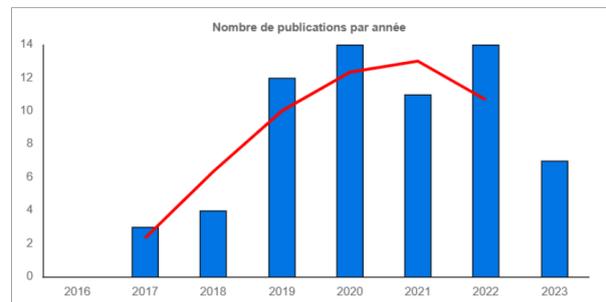
Nom		Statut		Période 2016 - 2023		Rattachements		Nb de publications	
BENZAQUEN Jonathan		CCA		CARTOP4 - CONSORTIUM LungTracer FHU OncoAge - FHU ONCOAGE2 CRMR PNEUMO - Centre de référence des Maladies Pulmonaires Rares CRMR HP - Centre de compétence maladies rares Hypertension pulmonaire 3060 - PNEUMOLOGIE				68	
Filtres sélectionnés									
Categorie(s) : A,B,C,D,E,NC									
Position(s) : 1, 2, 3, Autre position, Avant dernier auteur, Dernier auteur									
Type(s) de publication(s) : Journal Article, Review, Letter									
Prise en compte des Investigateurs : Non									
Total	VM-	VE-	En attente	VE+	VM+	% Validation			
68	2	0	0	0	66	100.00			

Nombre de publications par type

Période : 2016 - 2023		
Type	Nb	%
Journal Article	51	78.46
Review	10	15.38
Letter	4	6.15
Total	65	100%

Nombre de publications par année

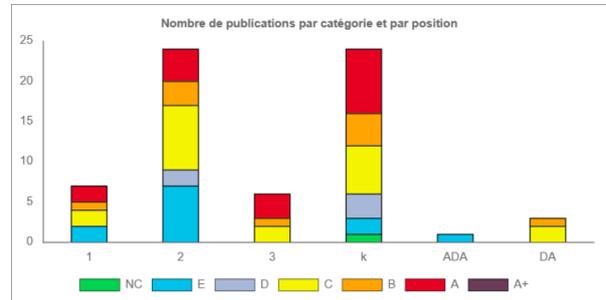
Période : 2016 - 2023	
Année	Nombre
2016	0
2017	3
2018	4
2019	12
2020	14
2021	11
2022	14
2023	7
Total	65



Nombre de publications par catégorie et par position

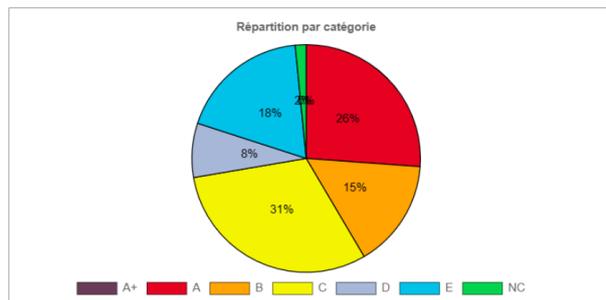
Période : 2016 - 2023								
Position	Total	A+	A	B	C	D	E	NC
1	7	0	2	1	2	0	2	0
2	24	0	4	3	8	2	7	0
3	6	0	3	1	2	0	0	0
k	24	0	8	4	6	3	2	1
ADA	1	0	0	0	0	0	1	0
DA	3	0	0	1	2	0	0	0
Total	65	0	17	10	20	5	12	1

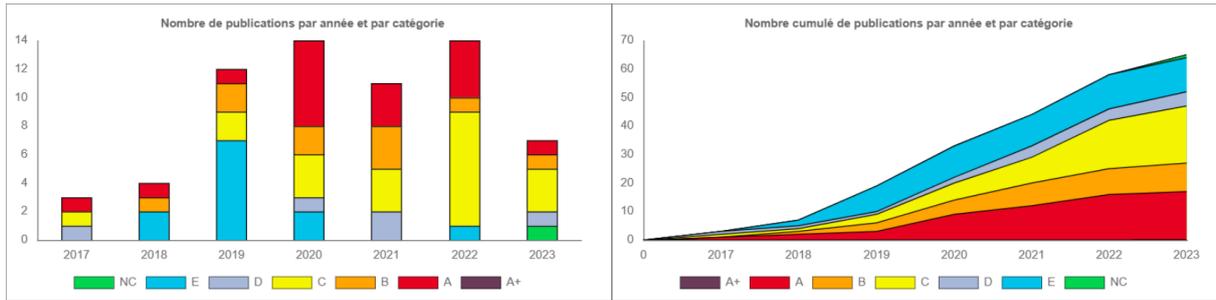
k = Toute position intermédiaire entre 3 et ADA
 ADA = Avant Dernier Auteur
 DA = Dernier Auteur
 Inv = Investigateur



Répartition par catégorie et par année

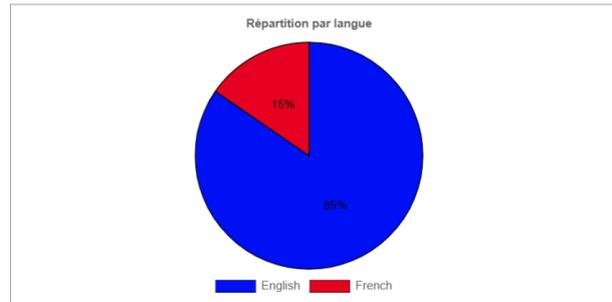
Période : 2016 - 2023										
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Frac.
2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2017	3	0	1	0	1	1	0	0	29	1.11
2018	4	0	1	1	0	0	2	0	30	1.65
2019	12	0	1	2	2	0	7	0	112	6.65
2020	14	0	6	2	3	1	2	0	171	7.60
2021	11	0	3	3	3	2	0	0	112	5.22
2022	14	0	4	1	8	0	1	0	174	8.53
2023	7	0	1	1	3	1	0	1	78	3.50
Total	65	0	17	10	20	5	12	1	706	34.27





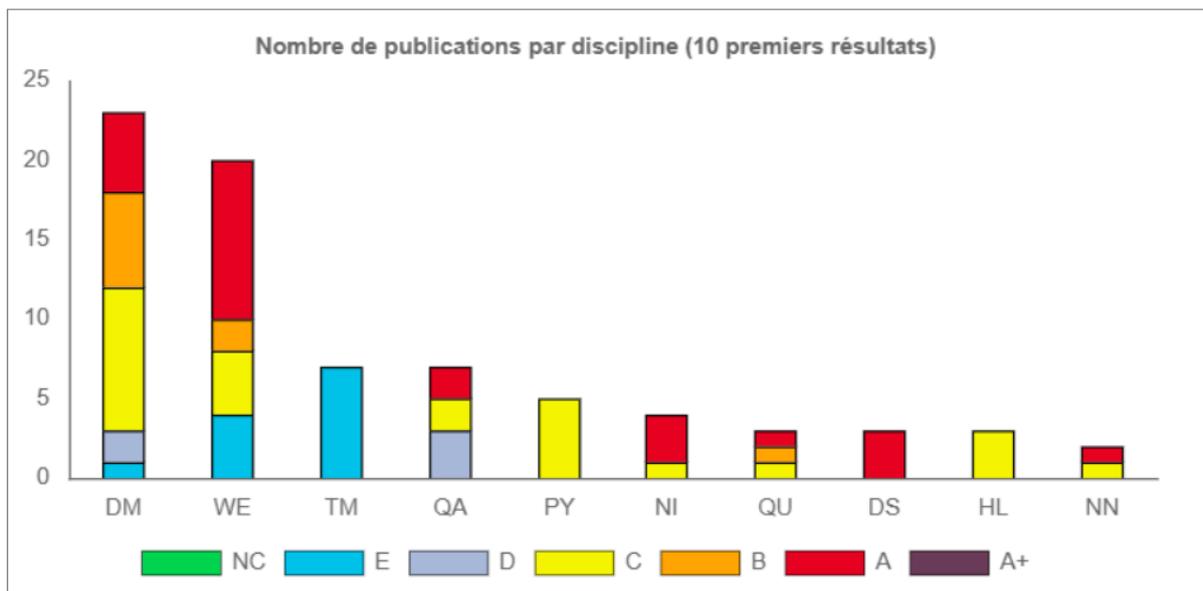
Répartition par langue

Langues	Nb
English	55
French	10



Nombre de publications par Discipline

Code	Discipline	Nb	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Frac.
DM	ONCOLOGY	23	0	5	6	9	2	1	0	240	10.33
WE	RESPIRATORY SYSTEM	20	0	10	2	4	0	4	0	242	12.13
TM	PATHOLOGY	7	0	0	0	0	0	7	0	38	2.83
QA	MEDICINE. RESEARCH & EXPERIMENTAL	7	0	2	0	2	3	0	0	89	3.45
PY	MEDICINE. GENERAL & INTERNAL	5	0	0	0	5	0	0	0	48	2.09
NI	IMMUNOLOGY	4	0	3	0	1	0	0	0	56	2.50
QU	MICROBIOLOGY	3	0	1	1	1	0	0	0	46	1.96
DS	CRITICAL CARE MEDICINE	3	0	3	0	0	0	0	0	48	2.71
HL	HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES	3	0	0	0	3	0	0	0	32	1.52
NN	INFECTIOUS DISEASES	2	0	1	0	1	0	0	0	40	1.77
CQ	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	2	0	0	1	1	0	0	0	34	1.45
DR	CELL BIOLOGY	2	0	1	0	0	1	0	0	27	1.81
RO	MULTIDISCIPLINARY SCIENCES	2	0	1	0	0	1	0	0	19	0.64
PW	MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY	1	0	0	0	0	1	0	0	3	0.09
DY	CHEMISTRY. MULTIDISCIPLINARY	1	0	0	1	0	0	0	0	18	0.56
AQ	ALLERGY	1	0	1	0	0	0	0	0	8	0.38
RU	NEUROSCIENCES	1	0	0	0	1	0	0	0	12	0.92
TU	PHARMACOLOGY & PHARMACY	1	0	0	1	0	0	0	0	12	0.52
VY	RADIOLOGY. NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	1	0	0	0	1	0	0	0	16	0.76



Nombre de publications par revue

Nombre de publications par revue													
Revue				Total	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Titre	Dern. Année IF	IF	Cat.										
<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	
Cancers (Base)	2022	5.2	C	8			1	2	1		4		
Ann Pathol	2022	0.5	E	7				7					
J Thorac Oncol	2022	20.4	A	3				1	1	1			
J Pers Med	2022	3.4	C	3							2	1	
Rev Mal Respir	2022	0.6	E	3			2				1		
Lung Cancer	2022	5.3	C	3					1		1	1	
Eur Respir J	2022	24.9	A	3		1					1	1	
Ann Transl Med	2021	3.616	D	2						2			
Am J Respir Crit Care Med	2022	24.7	A	2						1	1		
Bull Cancer	2022	1.2	E	1					1				
Thorax	2022	10	A	1			1						
Clin Lung Cancer	2022	3.6	C	1					1				
BMC Pulm Med	2022	3.1	D	1				1					
Int J Mol Sci	2022	5.6	B	1								1	
Curr Mol Med	2022	2.5	D	1		1							
J Transl Med	2022	7.4	B	1					1				
Purinergic Signal	2022	3.5	C	1						1			
Radiat Oncol	2022	3.6	C	1								1	
Autophagy	2022	13.3	A	1					1				
J Vis Exp	2022	1.2	D	1								1	

(*) : Les informations sur les catégories et IF portent sur la dernière année connue

Biopreserv Biobank	2022	1.6	D	1					1			
Nat Commun	2022	16.6	A	1						1		
Front Pharmacol	2022	5.6	B	1						1		
Theranostics	2022	12.4	A	1					1			
BMJ Open	2022	2.9	C	1		1						
J Allergy Clin Immunol Pract	2022	9.4	A	1					1			
Clin Transl Med	2022	10.6	A	1							1	
Biomed J	2022	5.5	B	1				1				
Lancet Respir Med	2022	76.2	A	1					1			
J Immunother Cancer	2022	10.9	B	1					1			
Microbiol Spectr	2022	3.7	C	1						1		
Open Forum Infect Dis	2022	4.2	C	1							1	
Front Med (Lausanne)	2022	3.9	C	1						1		
ERJ Open Res	2022	4.6	C	1						1		
ESMO Open	2022	7.3	B	1						1		
JCO Precis Oncol	2022	4.6	C	1					1			
Respir Med Res	2022	2.3	E	1					1			
JTO Clin Res Rep			NC	1								1
Eur Respir Rev	2022	7.5	B	1							1	
Clin Infect Dis	2022	11.8	A	1							1	

MeSH Terms

MeSH Term	Nb de publications	Nb de Major Topic
Lung Neoplasms	27	21
Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	10	10
SARS-CoV-2	6	5
COVID-19	6	5
Immunotherapy	4	4
Receptors, Purinergic P2X7	4	4
Lung Diseases	4	4
Pulmonary Emphysema	3	3
Adenocarcinoma of Lung	3	3
Neoplastic Cells, Circulating	3	3

Associations Essais / Publications

Synthèse de l'association des publications avec des essais cliniques										
Type d'essai	Nb.	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Princesps
1 Essais non référencés dans SIGREC	2	0	2	0	0	0	0	0	16	
4 Essais SIGREC Promotion interne	2	0	1	0	1	0	0	0	28	
2 Essais SIGREC sans investigateur	1	0	1	0	0	0	0	0	8	

PMID	NCT	Auteurs	Titre	Revue	Année	Cat.	IF	Pos.	Type	Type essai	AC	Promoteur	Agency	Princesps
<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/> x
3523672	NCT0021	Guisier, F ; Deslée, G ; Biremb	Endoscopic follow-up of Ic	Eur Respir J	2022	A	24.9	k	Journal Artic	1			University H	
3510817	NCT0309	Dres, M ; de Abreu, MG ; Merc	Randomized Clinical Stud	Am J Respir Crit C	2022	A	24.7	k	Journal Artic	1			Lungpacer M	
3264991	NCT0250	Marquette, CH ; Boutros, J ; B	Circulating tumour cells a	Lancet Respir Med	2020	A	30.7	3	Journal Artic	4	2015-A009	CTRE HOSP/ Centre Hosp		
2928227	NCT0250	Leroy, S ; Benzaquen, J ; Mazz	Circulating tumour cells a	BMJ Open	2017	C	2.413	2	Journal Artic	4	2015-A009	CTRE HOSP/ Centre Hosp		Non
2926958	NCT0182	Deslée, G ; Leroy, S ; Perotin,	Two-year follow-up after e	Eur Respir J	2017	A	12.242	k	Letter	2	2012-A014	CHU REIMS	CHU de Reir	Non
2926958		Deslée, G ; Leroy, S ; Perotin,	Two-year follow-up after e	Eur Respir J	2017	A	12.242	k	Letter	2	2007-A000	CHR LILLE		Non

III. TRAVAUX DE RECHERCHE

A. Recherche clinique – développement d’une URC d’oncologie thoracique

i. Offre de soin en oncologie thoracique

Jusqu’à un passé récent, une fois le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire (CBP) métastatique posé, la déclinaison des traitements médicaux était essentiellement conditionnée par la réponse aux lignes successives de chimiothérapie. Les stades avancés et disséminés qui représentent plus de 70% des CBP ont maintenant accès aux traitements personnalisés (traitement ciblés) et à l’immunothérapie, administrés seuls ou en combinaison avec la chimiothérapie.

La caractérisation des CBP dépasse le seul typage histologique et comporte les marquages immunologiques et la cartographie moléculaire (recherche d’addictions oncogéniques) sur biopsies solides ou liquides. Cette démarche doit être répétée chez un même patient au cours de l’évolution de la maladie.

Un dialogue continu est devenu indispensable entre les cliniciens, les chirurgiens, les imageurs et les pathologistes moléculaires. La gestion optimisée et rapide des échantillons biologiques, sanguins et tissulaires et l’accès aisé aux techniques biopsiques et d’imagerie de pointe sont devenues la règle. Ces changements ont permis d’améliorer le pronostic du CBP et les survies prolongées ne sont plus exceptionnelles.

Ceci a conduit à une augmentation du « volume » de patients à traiter et donc au risque de saturation des capacités de traitement par chimio-immunothérapie pouvant se solder par un délai de prise en charge pénalisant.

Les traitements modernes du CBP (immunothérapie et traitement ciblés) ont par ailleurs amené une nouvelle iatrogénie et notamment des complications pulmonaires (immunologiques ou toxiques) pouvant conduire des patients souffrant du cancer en soins intensifs pour détresse respiratoire, du fait de la toxicité inconstamment réversible de leur traitement.

ii. Compétences de recherche intégrée aux soins présentes au CHUN

Sous l'impulsion du Professeur Marquette, le service de Pneumologie du CHU de Nice a été profondément restructuré depuis 2008 dans ses orientations hospitalo-universitaires, ses domaines d'expertise et ses acteurs. Le service de Pneumologie, Oncologie médicale Thoracique, Allergologie et Soins Intensifs Respiratoires est actuellement composée de 11 médecins (2 rangs A ; 2 rangs B, 2 assistants, 5 PH). Trois médecins sont titulaires du Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire (DESC) ou Formation Spécialisée Transversale (FST) de cancérologie. Trois nouveaux internes sont formés tous les ans et cinq internes ont dès à présent une orientation vers l'oncologie thoracique et inscrits en FST de cancérologie.

Dans ce même service, le Professeur Leroy, nommée PU-PH en 2021 développe une recherche clinique et translationnelle soutenue dans le domaine des maladies de l'épithélium respiratoire avec l'équipe de Pascal Barbry (CNRS UMR 7275 - Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - Université Côte d'Azur).

Le service de Chirurgie Thoracique et soins techniques continus post-chirurgicaux du Professeur Berthet assure depuis 2017 la prise en charge des CP en phase précoce ou localement avancés selon un principe moderne et novateur d'épargne parenchymateuse, de chirurgie robot-assistée et dans le cadre de protocoles de réhabilitation améliorée. La chirurgie de rattrapage après CT-I exclusive et les exérèses après CT-I d'induction sont les voies de développement actuelles en relation avec l'ensemble des structures territoriales et dans le cadre de protocoles de recherche.

Le Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale du Professeur Hofman est largement orienté dans ses activités d'expertise en oncologie thoracique avec trois pathologistes moléculaires dédiés uniquement à la pathologie thoracique (1 PH et 2 PU-PH). Ce service a la particularité d'assurer une expertise morphologique et moléculaire intégrant notamment les échantillons sanguins et d'être responsable de la filière diagnostic anatomo-cyto-pathologique et de biologie moléculaire des cancers pulmonaires au CHUN. Le laboratoire bénéficie d'une plateforme technique accréditée permettant de conduire aux résultats de l'ensemble des cibles prédictives de réponse au traitement dans un délai de trois jours, grâce au développement de « l'ultra-fast Next-Generation Sequencing (NGS) »

Conjointement avec les Professeurs Hofman et Ilie, j'ai, avec les Professeurs Marquette et Leroy, développé une importante activité de recherche translationnelle en cancérologie thoracique, notamment au sein de l'unité CNRS UMR7284, Inserm U1081 Institute of Research on Cancer and Aging (IRCAN) (Equipe 4 - Paul Hofman, intitulée : « mécanismes de résistance aux traitements du cancer du poumon »).

Pour mener à bien la recherche clinique et la recherche translationnelle l'équipe de pneumologie s'est dotée d'une unité de recherche clinique au sein même du service, comptant 5 ingénieurs, 2 infirmières et un médecin recherche. L'équipe de pneumologie totalise plus de 2000 points SIGAPS et autant de points SIGREC sur les 10 dernières années. Le LPCE développe des projets de recherche translationnelle en appui avec la biobanque du CHU de Nice (BB-0033-00025/www.biobank-cotedazur.fr) qui ont permis à ce jour de capitaliser plus de 4000 points SIGAPS ces 5 dernières années et d'avoir piloter dans le passé deux PHRC nationaux en oncologie thoracique.

Le site de Pasteur bénéficie également de l'offre de soins critiques adaptée à des études cliniques de phase précoce, y compris en unité de soins intensifs respiratoires dont le service est doté (6 lits).

Les travaux de recherche développés dans le cadre du FHU OncoAge (www.oncoage.org) nous ont permis d'établir des collaborations fructueuses avec les institutions les plus actives dans le domaine (ex. MD Anderson Cancer Center ; NHI Bethesda ; Dana Farber-Harvard Medical School ; Fudan Cancer Center Shanghai). Ceci a notamment conduit AstraZeneca (Global US) à nous cibler pour être le centre de référence en Europe pour les biopsies liquides dans les cancers pulmonaires.

Ces travaux seront articulés au sein du projet d'Institut Hospitalo-Universitaire RespirERA retenu par les instances nationales, IHU dédié au développement d'un pôle d'excellence dans le domaine des maladies respiratoires liées à l'environnement et au vieillissement, incluant le cancer du poumon.

- iii. Projet de développement d'une Unité de Recherche Clinique en oncologie thoracique

1) Contexte

Développer une unité de recherche clinique (URC) en oncologie thoracique au CHU de Nice représente une entreprise nécessaire et stratégique dans le paysage médical actuel de la région PACA. L'objectif principal de cette unité sera de conjuguer les recherches avancées en oncologie pulmonaire avec les soins cliniques de pointe, afin de proposer des traitements innovants et personnalisés aux patients. Cette unité se concentrera sur la prise en charge des cancers du poumon, mettant l'accent sur le développement de nouvelles thérapies ciblées et l'immunothérapie.

En intégrant des équipes multidisciplinaires composées de chercheurs de l'IRCAN et de l'IPMC, d'oncologues thoraciques, de chirurgiens thoraciques et d'anatomo-pathologistes du Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale, l'unité favorisera une approche collaborative et transversale. Cela permettra de mener des études cliniques innovantes et d'accélérer la translation des découvertes en laboratoire vers des applications cliniques concrètes. Par ailleurs, cette initiative s'inscrit dans une démarche de réponse aux besoins croissants de traitements plus efficaces contre les cancers du poumon, en particulier ceux résistants aux thérapies actuelles.

La mise en place de cette unité au sein du service, dans le cadre du Workpackage 2 « Développement d'une médecine de précision en oncologie thoracique » dont je suis l'un des responsables, bénéficiera de l'infrastructure de pointe du CHU ainsi que de son réseau étendu de collaborations nationales et internationales. De plus, cette unité contribuera à renforcer le rôle du CHU de Nice en tant que centre d'excellence en oncologie, attirant ainsi des talents et des financements supplémentaires.

Le développement de cette URC en oncologie thoracique est non seulement crucial pour le progrès médical dans la lutte contre le cancer du poumon, mais il représente également une opportunité unique pour le CHU de Nice et l'IHU RespirERA de se positionner en tant que leader dans ce domaine. Il s'agit d'un projet porteur d'espoir pour de nombreux patients et leurs familles, et qui marquera une avancée significative dans la compréhension et le traitement des cancers pulmonaires.

Le projet de développement de l'URC en oncologie thoracique au CHU de Nice se présente comme une initiative dynamique reposant sur une infrastructure de pointe et

les ressources humaines existantes. L'essence de ce projet réside dans la consolidation et l'expansion de notre capacité à innover dans la recherche et le traitement des cancers pulmonaires.

Le cœur de ce projet est l'approfondissement des recherches intégrées au soin dans le domaine de l'oncologie thoracique, avec un accent particulier sur les thérapies ciblées et l'immunothérapie. En tirant parti de notre infrastructure (IHU RespirERA et CHU), nous aspirons à développer des protocoles de recherche innovants qui se traduiront par des améliorations substantielles dans les soins prodigués aux patients.

L'existence d'une Unité de Soins Intensifs Respiratoires au sein de notre service et notre autorisation de phases précoces, sont des atouts majeurs permettant spécifiquement la sélection d'essais cliniques de phase précoce.

2) Développement et sélection des Protocoles de Recherche

Le projet se concentrera sur l'établissement de protocoles de recherche clinique innovants. En adhérant aux normes éthiques et réglementaires les plus strictes, nous visons à conduire des essais cliniques académiques et industriels.

Un volet crucial du projet est le renforcement des compétences de notre équipe. Par le biais de formations continues et d'ateliers, nous développerons l'expertise de notre personnel, assurant ainsi que notre URC reste à la pointe du progrès scientifique.

Le choix des protocoles de recherche sera étroitement lié (i) à une veille bibliographique rigoureuse et (ii) à une participation active dans les congrès médicaux (ESMO, ASCO, Journées de l'IFCT). Ces événements offrent une plateforme pour acquérir des connaissances de pointe, échanger avec des experts du domaine, et découvrir des innovations et de nouvelles approches dans le traitement des cancers pulmonaires. Ils servent également de forum pour présenter les travaux de recherche de l'URC, recevoir des retours de la communauté scientifique et établir des collaborations potentielles.

En combinant ces deux approches, l'URC peut s'assurer que ses protocoles de recherche sont non seulement à la pointe de la science actuelle, mais aussi alignés sur les besoins et les défis les plus pressants dans le domaine de l'oncologie thoracique.

3) Collaborations

Bien que l'infrastructure et les moyens humains soient en place, l'extension de notre réseau de collaboration est primordiale. Ce projet envisage de tisser des liens étroits avec d'autres centres d'excellence, comme le centre d'essais précoces de Marseille (Pr L Greillier), l'Institut Gustave Roussy (Prs B Besse, F Barlési et D Planchard) et le CLCC de Nice, enrichissant ainsi notre recherche grâce à des échanges de connaissances et d'expériences.

4) Diffusion des connaissances

Nous projetons de partager nos découvertes et nos avancées avec la communauté scientifique et médicale. Ceci sera réalisé à travers des publications dans des revues de haut niveau, et des participations à des congrès nationaux et internationaux.

5) Financement

Pour assurer un financement solide et pérenne de l'URC en oncologie thoracique au CHU de Nice, une stratégie de financement diversifiée et dynamique sera mise en œuvre. Cette stratégie implique non seulement le budget alloué à l'IHU RespirERA dont une quotité sera affectée au fonctionnement de l'URC, mais également une recherche active de subventions gouvernementales et publiques, en ciblant des programmes nationaux, européens, et régionaux dédiés à la recherche médicale et à l'innovation en santé.

Des collaborations étroites avec l'industrie pharmaceutique seront recherchées, non seulement pour des financements de recherche, mais aussi pour des essais cliniques sponsorisés et des projets de co-développement. Le projet sollicitera également le soutien de fondations privées et d'organismes caritatifs.

Des collaborations avec d'autres institutions académiques pour des demandes de financement conjointes et la participation à des consortiums de recherche interdisciplinaires augmenteront la visibilité et l'attractivité des propositions de recherche de l'unité.

A l'instar du fonctionnement financier de l'URC actuellement en place dans notre service, l'objectif est d'assurer ici également un autofinancement de l'URC d'oncologie

thoracique. A ce titre, nous sommes engagés dès à présent dans une dynamique de mécénat dédié à la recherche en oncologie thoracique qui atteindra sa pleine efficacité dès lors que seront finalisés les statuts de l'IHU RespirERA.

B. Développement d'une médecine personnalisée : recherche de nouveaux biomarqueurs

i. Biobanking

Les patients du service sont inclus systématiquement dans un programme de recherche, sur consentement éclairé. Ce programme repose sur la réalisation d'un biobanking tissulaire et circulant (biopsie liquide) systématique au sein de la Biobanque 06 du Professeur Paul Hofman. L'utilisation de techniques avancées de séquençage de nouvelle génération de l'ADN et de l'ARN pour identifier des marqueurs spécifiques dans les tumeurs pulmonaires, permet d'étudier la capacité à prédire efficacement la réponse des patients aux diverses thérapies. Le LPCE, centre expert reconnu sur le plan international en matière de biomarqueurs tissulaires et circulants, est doté d'un centre de ressources biologiques pour étudier de nouveaux biomarqueurs et valider et affiner les tests diagnostiques développés. Parallèlement, l'analyse des données cliniques des patients apporte des données capitales non seulement sur l'efficacité des biomarqueurs mais aussi sur les mécanismes sous-jacents de la maladie, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches de prise en charge du CBP.

Ces travaux s'articulent non seulement étroitement dans la prise en charge thérapeutique des patients, mais également dans des programmes de recherche translationnelle entre les équipes du service de pneumologie (Professeur Marquette, Professeur Leroy, Docteur Benzaquen), de chirurgie thoracique (Professeur Berthet), du LPCE (Professeur Hofman, Professeur Ilié), et du laboratoire de l'IRCAN.

ii. Biopsies liquides

L'un des outils utilisés en pratique routinière, tant en matière de soin courant que pour mener des travaux de recherche translationnelle, est la biopsie liquide qui constitue un ensemble de techniques mises en œuvre pour analyser les biomarqueurs provenant de liquides biologiques, particulièrement le sang total. De nombreux biomarqueurs

peuvent être recherchés et isolés par biopsie liquide, tels que l'ADN tumoral circulant (ADNtc) aujourd'hui analysé en routine (1), mais également d'autres marqueurs qui font l'objet de travaux de recherche comme les cellules tumorales circulantes (CTC), les exosomes et vésicules extracellulaires, cytokines, ARN et microARN, peptides tumoraux, certains types de plaquettes associées aux tumeurs (2,3). Cette technique représente une avancée considérable en oncologie thoracique, offrant un nouvel horizon dans la compréhension et le traitement des cancers thoraciques.

L'un des principaux atouts des biopsies liquides réside dans leur caractère non invasif et leur capacité à fournir des informations en temps réel sur la biologie moléculaire tumorale (3). Cet outil permet théoriquement l'affranchissement du risque d'hétérogénéité intra- ou inter-site tumoral, inhérent aux biopsies tissulaires (3). Ces atouts sont cruciaux dans la prise en charge du cancer du poumon dont les altérations moléculaires influencent drastiquement le choix thérapeutique (4). En effet la détection d'altérations moléculaires ciblables par le pathologiste permet d'orienter le clinicien vers l'utilisation de thérapies ciblées, améliorant significativement l'efficacité thérapeutique.

En outre, les biopsies liquides permettent un suivi dynamique de la maladie (4). Elles peuvent être utilisées pour surveiller la réponse au traitement et pour détecter précocement les rechutes, une capacité particulièrement pertinente dans la gestion des cancers thoraciques, où les changements dans la composition génétique des tumeurs peuvent nécessiter un ajustement rapide et spécifique des schémas thérapeutiques. La simplicité et la sécurité des biopsies liquides rendent également possible des prélèvements répétés au cours du traitement. Cela permet une surveillance continue de l'évolution génétique de la tumeur, offrant aux médecins une compréhension plus approfondie de la maladie et une adaptation plus fine des traitements au cours du temps. De plus, pour les patients chez qui une biopsie tissulaire est difficile ou risquée en raison de la localisation de la tumeur ou de conditions médicales comorbides, les biopsies liquides offrent, dans certains cas, une alternative pour le diagnostic et le suivi de la maladie (5).

Par ailleurs, les programmes de recherche sur le dépistage du cancer du poumon incorporent couramment l'usage de la biopsie liquide dans l'algorithme du protocole de recherche, afin de tenter d'identifier des marqueurs circulants prédictifs d'apparition d'un cancer à un stade précoce. Dans le cas du cancer du poumon, la mise en place

d'un dépistage est d'une importance cruciale car un diagnostic précoce peut améliorer de façon substantielle les chances de survie des patients (6).

iii. Progrès et défis dans la prise en charge du CBP

L'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ont constitué un progrès majeur dans la prise en charge du CBP, modifiant profondément les paradigmes de traitement (7). Ces nouvelles approches, bien qu'efficaces, se heurtent à la complexité inhérente à l'hétérogénéité tumorale et à la variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique, soulignant ainsi la nécessité impérieuse de progrès dans le domaine de la recherche de biomarqueurs théranostiques prédictifs (8).

Les thérapies ciblées, qui exploitent des agents pharmacologiques visant des altérations moléculaires spécifiques aux cellules tumorales, ont démontré une efficacité notable dans les sous-groupes de patients présentant ces altérations. Cependant, la prédiction de la réponse à ces agents demeure un défi, exacerbé par la diversité des mutations au sein d'un même oncogène, des co-mutations, et des voies de signalisation associées impliquées. Par conséquent, la recherche de biomarqueurs moléculaires robustes et leur validation, est cruciale pour optimiser la sélection des patients et individualiser les schémas thérapeutiques (8).

Parallèlement, les immunothérapies, principalement caractérisées par l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en oncologie thoracique, ont modifié de façon drastique la prise en charge et le pronostic du cancer du poumon dépourvu d'altération moléculaire ciblable. Néanmoins, la réponse immunitaire antitumorale induite par ces traitements varie considérablement d'un individu à l'autre, rendant impératif le développement de biomarqueurs immunologiques prédictifs. La détermination des profils d'expression du ligand PD-L1, seul biomarqueur validé à ce jour, ne constitue pas des prédicteurs absolus de réponse (9).

La progression significative dans le domaine des thérapies ciblées et des immunothérapies pour le traitement du cancer du poumon met en exergue la nécessité d'une recherche approfondie sur les biomarqueurs prédictifs fiables pour guider le choix thérapeutique, surveiller l'efficacité du traitement et éventuellement, contribuer à la conception de stratégies combinatoires personnalisées. Cette orientation de la recherche représente une étape clé vers une médecine de précision en oncologie thoracique(8,9).

iv. Signalisation purinergique et CBP: le récepteur P2RX7

La signalisation purinergique (**Figure 1**), impliquant l'ATP extracellulaire (ATPe) et d'autres nucléotides comme l'adénosine di-phosphate (ADP), joue un rôle significatif dans l'immunomodulation du microenvironnement tumoral (10). Ces nucléotides agissent comme ligands de récepteurs purinergiques, soit ionotropiques P2RX, soit métabotropiques P1RX et P2RY, et influencent les processus cellulaires (11). L'ATPe, libéré dans des conditions de stress cellulaire, notamment dans les milieux inflammatoires et tumoraux, est considéré comme un signal de danger, jouant un rôle régulateur dans les réponses immunitaires et agissant comme un biomarqueur potentiel du cancer (11). La présence d'ATPe n'est pas exclusive aux cellules tumorales ; elle est également observée dans d'autres types cellulaires comme les neutrophiles et certaines lignées de macrophages. Des études ont montré que les concentrations d'ATPe sont nettement supérieures dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus sains, soulignant son implication dans la carcinogénèse (12).

La dégradation de l'ATPe par les ectonucléotidases CD39 et CD73 aboutit à la production d'adénosine, un médiateur immunosuppresseur favorisant la croissance tumorale (13). Des niveaux élevés d'ADP et d'adénosine dans les tissus tumoraux ont un impact sur l'infiltration lymphocytaire T intratumorale. De plus, des conditions comme l'hypoxie tumorale stimulent l'expression des ectonucléotidases via le facteur HIF-1 α , renforçant ainsi le rôle de la signalisation purinergique dans le cancer (14). La signalisation purinergique, par le biais de l'équilibre entre ATPe et adénosine, constitue ainsi un mécanisme clé dans le contrôle immunitaire du cancer, offrant des perspectives potentielles en tant que biomarqueurs thérapeutiques.

Le récepteur P2RX7, qualifié de récepteur immunomodulateur, est particulièrement étudié en pathologie humaine. Ce récepteur-canal est exprimé au niveau membranaire, sous forme de trimère, et a pour particularité de porter une longue extrémité C-terminale impliquée dans la formation d'un macropore membranaire, conduisant à la perméabilisation cellulaire (15). Au cours de l'inflammation, l'expression de P2RX7 est régulée à la hausse sur les cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes, éosinophiles, mastocytes, macrophages et lymphocytes), et son activation par l'ATPe entraîne l'activation de l'inflammasome, un influx calcique, et la libération de cytokines pro-inflammatoires (16). Ainsi, Ses fonctions biologiques ont

été étudiées exhaustivement dans les monocytes, les macrophages et la microglie, où il est exprimé à un niveau élevé. Notre équipe de recherche a montré que ce récepteur est impliqué dans le contrôle du développement tumoral dans un modèle murin de carcinogénèse colique (17).

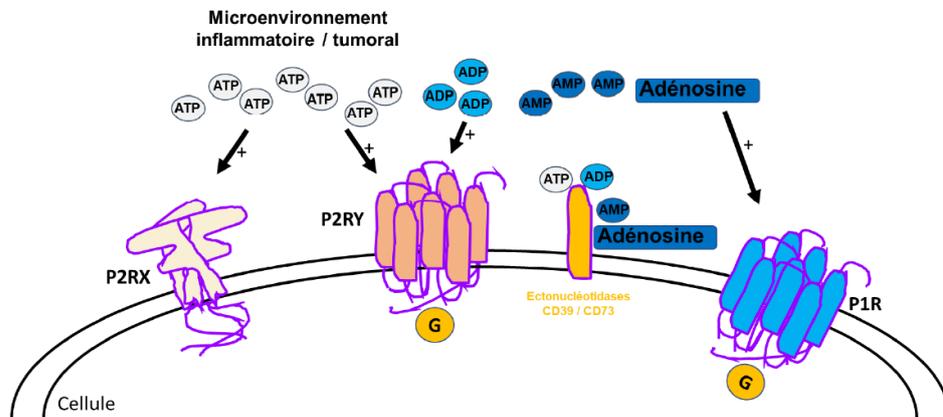


Figure 1 : schéma de la signalisation purinergique. Les récepteurs purinergiques P2RX ont pour ligand l'ATPe qui est retrouvé à de fortes concentrations dans les tissus inflammatoires et tumoraux. L'ATPe est hydrolysé en ADP, AMP et adénosine par les ectnucléotidases membranaires CD39 et CD73. L'ATPe et l'ADPe sont tous deux en mesure d'activer les récepteurs métabotropiques P2RY couplés aux protéines G, alors que l'adénosine représente le ligand essentiel des récepteurs métabotropiques P1R couplés aux protéines G.

Lors de ma thèse d'université, j'ai montré que P2RX7 est exprimé dans le CBP non à petites cellules de stade précoce (18). Lors de ces travaux publiés dans une revue de rang A, j'ai montré, par technique de complémentation bi-moléculaire, que le variant d'épissage *P2RX7B*, tronqué pour l'extrémité C-terminale (**Figure 2**) impacte la localisation membranaire du récepteur (**Figure 3**) et ses fonctions biologiques, et corrèle avec un désert immunitaire tumoral chez les patients (**Figure 4**) (19).

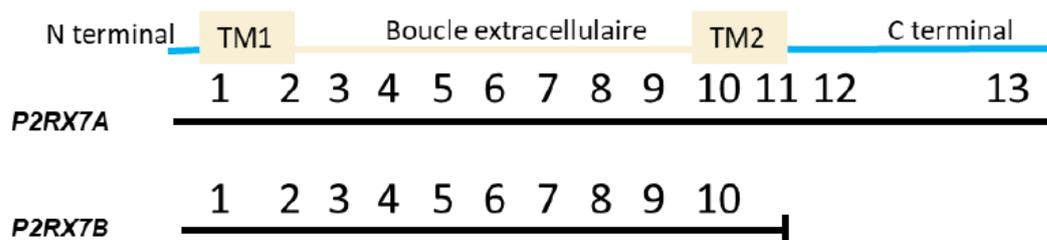


Figure 2 : isoforme pleine taille (en haut) et isoforme tronqué C-ter (en bas) de P2RX7

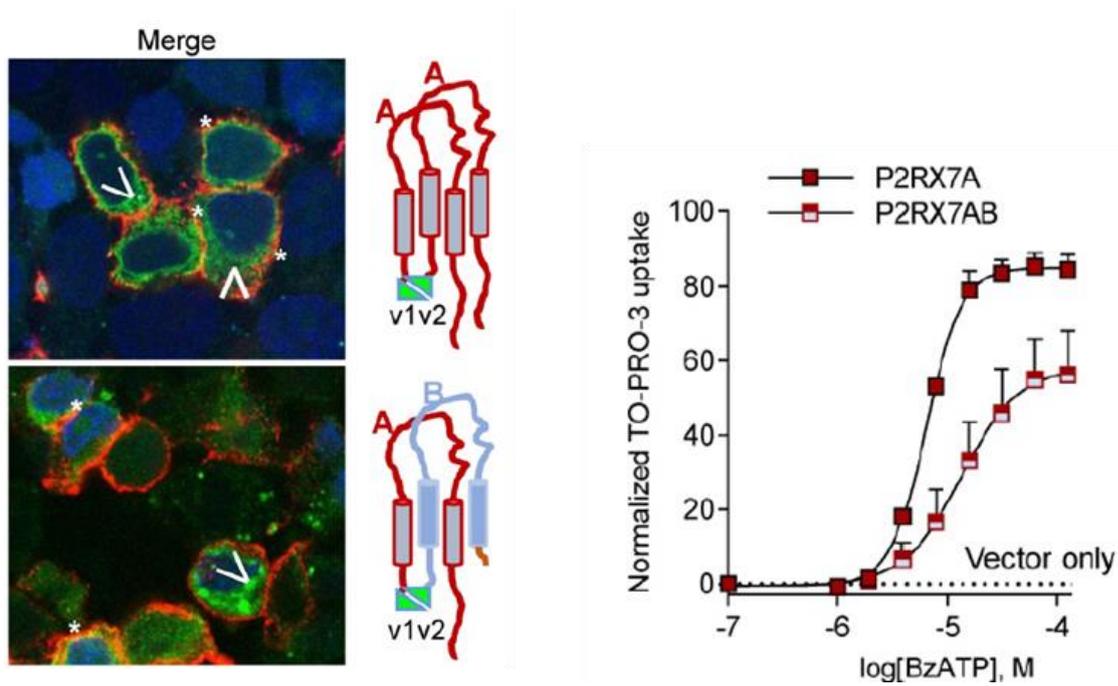


Figure 3 : panel de gauche, en haut : homotrimer P2RX7A/A/A ; panel de gauche, en bas : hétérotrimère P2RX7A/B impactant la localisation membranaire du récepteur (microscopie confocale, complémentarité bi-moléculaire). Panel de droite : impact de P2RX7A/B sur la fonction macropore (cytométrie de flux).

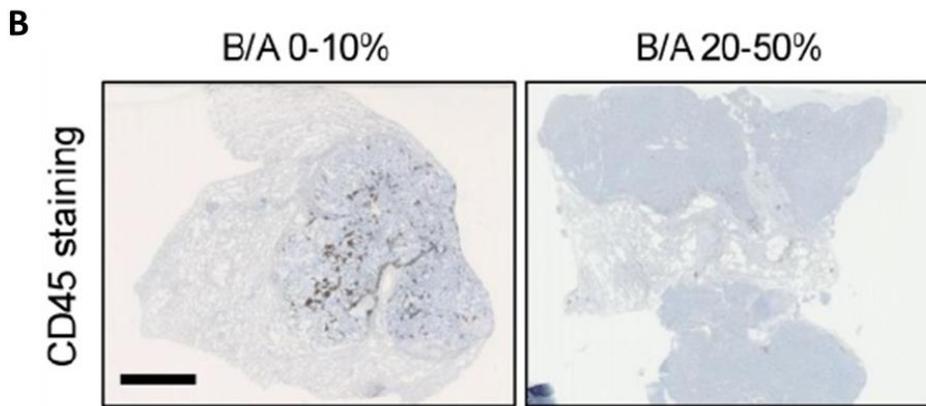
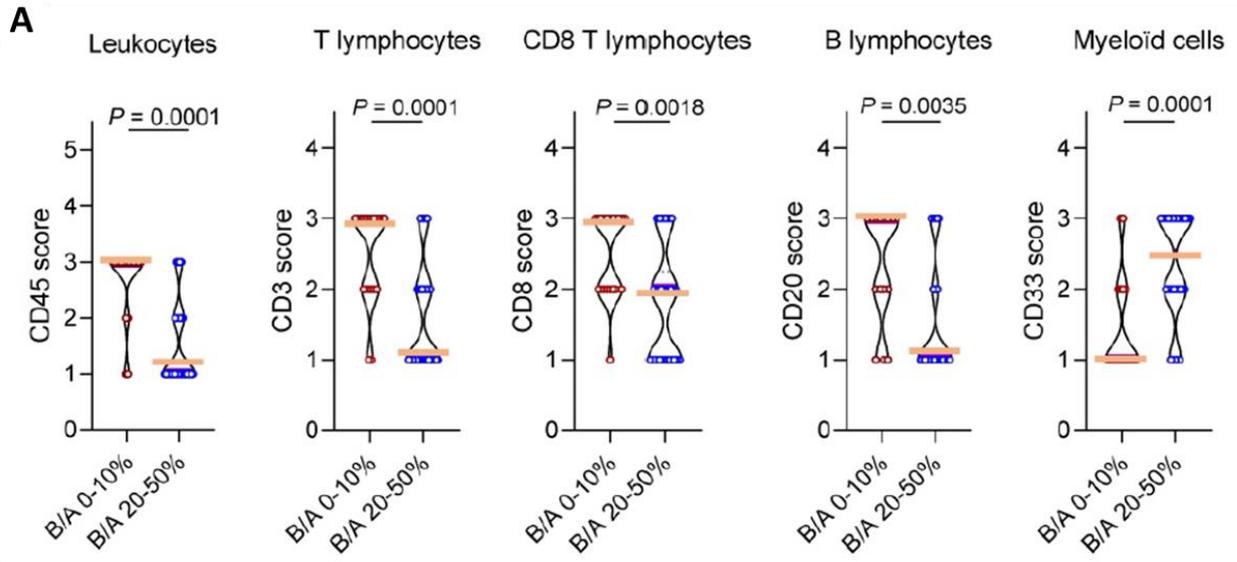


Figure 4 A : Impact négatif de l'expression de P2RX7A/B sur l'infiltrat intratumoral lymphocytaire T CD8 et B (quatre premiers dotplots), et impact positif de l'expression de P2RX7A/B sur l'infiltrat méloïde intratumoral (cinquième dotplot) ; **Figure 4 B** : coupe immunohistochimique de CBNPC, marquage CD45, gauche : faible expression de *P2RX7B*, droite : forte expression de *P2RX7B*.

Par ailleurs, j'ai participé à la démonstration que l'activation pharmacologique de P2RX7, en association à l'immunothérapie, entraîne une réponse thérapeutique antitumorale prolongée en modèle murin (**Figure 5**) (20). Ces données, publiée dans une revue de rang A, positionnent ce récepteur comme un biomarqueur théranostique potentiel en immuno-oncologie.

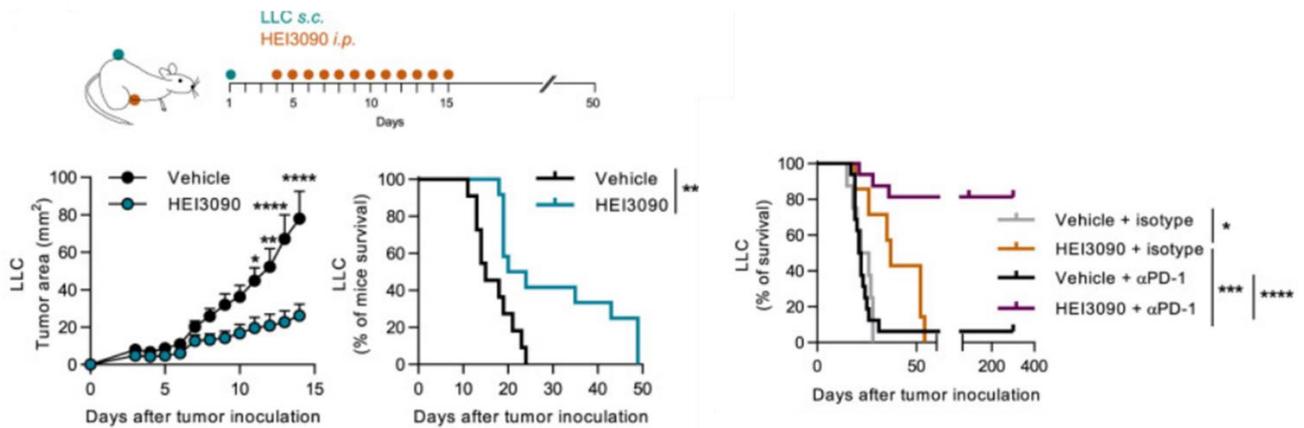


Figure 5 : Panel du haut : schéma d'inoculation et de traitement (souris immunocompétente). Panel de gauche : impact d'un modulateur positif de P2RX7 sur la croissance tumorale. Panel du milieu : impact d'un modulateur positif de P2RX7 sur la survie globale. Panel de droite : impact de la combinaison d'un modulateur positif de P2RX7 et d'un anti-PD1 sur la survie globale.

v. Signalisation purinergique et CBP : travaux et perspectives

D'un point de vue diagnostique et pronostique, ces résultats pourraient constituer un support intéressant pour identifier de nouveaux biomarqueurs de réponse aux immunothérapies.

A visée thérapeutique, l'emploi de modulateurs pharmacologiques visant P2RX7 présente un intérêt notable pour influencer sur le micro-environnement tumoral. Néanmoins, il demeure incertain de déterminer si la modulation de P2RX7B devrait être réalisée de façon positive ou négative, considérant qu'il représente une variante associée à une "perte de fonction". Bien que l'on puisse théoriser sur la nécessité d'activer P2RX7B afin de rétablir la fonctionnalité du récepteur dans les cellules tumorales, cette hypothèse reste fortement spéculative en l'absence d'une base de données expérimentales solides.

A cette fin, j'ai pour projet de caractériser précisément l'infiltrat immunitaire tumoral du LUAD en identifiant quelles cellules expriment particulièrement P2RX7B, puis de réaliser des expériences mettant en jeu des modulateurs positifs pour tenter de réactiver les fonctions d'ouverture du macropore de P2RX7B in vitro et d'en étudier les voies de signalisation d'aval et les conséquences biologiques. A plus long terme nous pourrions envisager de cultiver les tumeurs humaines par technique en trois

dimensions avec un maintien du flux. Cette approche permet d'assurer la survie des cellules qui composent la tumeur mais également d'étudier leur évolution (immunitaires, stromales et cancéreuses) en réponse à des modulateurs de P2RX7. Ce projet pourra notamment se dérouler dans le cadre d'une direction de thèse d'université.

vi. Signalisation purinergique et CBP : récepteurs P1R

Dans le cadre du travail de Master 2 Recherche d'une interne de cancérologie, option radiothérapie, j'ai construit un projet de recherche portant sur la caractérisation de nouveaux marqueurs théranostiques dépendants de la signalisation purinergique au sein du microenvironnement tumoral broncho-pulmonaire, intitulé : « Etude de l'expression des récepteurs A2R et des ectonucléotidases CD39 et CD73 sur les cellules tumorales circulantes du carcinome bronchique non à petites cellules localisé », dont le rationnel est le suivant :

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules précoce repose sur une résection chirurgicale ou sur une radiothérapie stéréotaxique chez le patient non opérable, néanmoins jusqu'à 50% des patients récidivent c'est pourquoi la place des traitements complémentaires est en passe d'être repositionnée. Le seul biomarqueur validé, le PD-L1 tumoral, demeure imparfait et l'identification de nouveaux biomarqueurs et approches d'immunomodulation du micro-environnement inflammatoire tumoral sont d'une importance cruciale. L'ATPe, l'ADP, l'adénosine monophosphate (AMP) et l'adénosine obtenue par l'action des ectonucléotidases CD39 et CD73, atteignent des concentrations tumorales de l'ordre de centaines de micromolaires et sont impliquées dans l'immunomodulation des tumeurs par activation des récepteurs purinergiques ionotropiques P2RX ou métabotropiques P1R et P2RY. L'adénosine, ligand principal des récepteurs à l'adénosine A2R (A2AR et A2BR, famille des P1R), est un marqueur d'immunosuppression tumoral. Si cibler P2RX7 exprimé sur les cellules immunitaires des tumeurs représente une perspective intéressante, il existe un rationnel fort à bloquer les A2R. L'utilisation d'antagonistes des A2R ainsi que d'inhibiteurs de CD39 et CD73, éventuellement associée aux IPC, est une stratégie thérapeutique actuellement à l'essai c'est pourquoi la mise en évidence de biomarqueurs est cruciale. Les A2BR sont surexprimés dans le tissu

tumoral et sont associés à une hyperprolifération cellulaire, au développement de métastases et à une moindre survie chez les patients atteints de CBNPC. Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont des cellules à haut potentiel d'invasion qui au cours du développement tumoral se sont détachées de la lésion primitive et dont le phénotype cytologique et moléculaire est proche de celui de la tumeur primitive. Les CTC sont dans 36% des cas détectables avant chirurgie du CBNPC et constituent un biomarqueur pronostic prometteur, cependant les marqueurs caractérisant leur agressivité restent à déterminer.

Les objectifs initiaux de ce projet étaient de (i) comparer l'expression des A2R et de CD39 et CD73 entre les cellules tumorales de la tumeur primitive et les CTC de patients opérés pour CBNPC précoce ; (ii) corrélérer ces données aux caractéristiques moléculaires et à la réponse clinique ; (iii) déterminer sur lignées de carcinome bronchique si l'irradiation impacte l'expression des A2R et de CD39 et CD73.

Actuellement, seul A2BR et CD73 révèlent un marquage sur les mises au point effectuées, avec une distribution vésiculaire du marquage A2BR en microscopie confocale, et une distribution membranaire et cytoplasmique du marquage CD73.

Les difficultés techniques liées au dispositif d'isolement des cellules tumorales circulantes et à la difficulté de marquage d'immunofluorescence sur cellule tumorale circulante isolée par filtration, nous ont conduit à revoir les objectifs initiaux. Ces travaux se poursuivent avec pour objectifs actuels : l'identification de patients opérés pour un CBNPC et présentant (i) une expression de A2BR ou CD73 sur pièce opératoire, (ii) des CTC détectables. Un score de corrélation sera établi entre les patients se voyant détecter des CTC et ceux présentant une expression de A2BR ou CD73 sur pièce tumorale, afin de voir s'il existe une corrélation entre la présence de CTC et de A2BR et CD73 sur pièce tumorale. L'objectif est d'identifier si ces marqueurs sont ou non associés à une circulation accrue des CTC et *in fine* à un caractère d'agressivité de la pathologie.

L'objectif de ce travail est d'identifier de nouveaux biomarqueurs permettant de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une intensification thérapeutique après un geste de résection chirurgical, afin d'en limiter la récurrence.

A l'ère de l'immunothérapie, et des avancées significatives de la médecine moléculaire grâce notamment à la systématisation du NGS (21), l'exploration de biomarqueurs combinatoires émerge comme un domaine de recherche extrêmement prometteur. Cette tendance est particulièrement pertinente dans le traitement néo-adjuvant et/ou adjuvant des CBP résécables (22,23), où la nécessité de découvrir de nouveaux biomarqueurs devient impérative. Dans ce contexte, ma collaboration à 50% avec le Professeur Hofman dans le cadre de la direction d'un travail de thèse d'université, se focalise sur une question de recherche cruciale : la possibilité que *KRAS* (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene) et ses isoformes, en combinaison avec d'autres biomarqueurs, puissent servir de marqueurs combinatoires théranostiques. Cette approche intégrative vise à établir non seulement des corrélations entre les profils génétiques et les réponses aux traitements, mais aussi à ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques personnalisées, basées sur une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents. Notre recherche s'efforce donc de déterminer dans quelle mesure *KRAS*, un acteur clé dans le développement du CBP (24,25), peut être utilisé conjointement avec d'autres marqueurs pour affiner le diagnostic, le pronostic et la réponse thérapeutique du CBP. Ces travaux ont commencé en novembre 2023 et se poursuivent pour les quatre ans à venir.

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le développement de l'URC en oncologie thoracique au CHU de Nice représentera un atout essentiel sur le site niçois dans le cadre du développement de la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon. Ce projet, ancré dans la médecine de précision, vise à fusionner la recherche translationnelle et les soins cliniques pour offrir des traitements innovants et personnalisés, adaptés aux besoins individuels des patients. L'intégration de compétences multidisciplinaires, alliant l'expertise du LPCE, de l'IRCAN, de l'IPMC, des professionnels médicaux du CHU, fédérées au sein de l'IHU RespirERA, crée un environnement d'excellence pour développer des études cliniques et translationnelles.

Ce projet se distingue par son accent sur le développement de nouveaux biomarqueurs de réponse aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie, répondant ainsi aux besoins urgents de traitements plus efficaces, en particulier pour les cancers résistants aux traitements classiques. La mise en place de cette unité, enrichie par l'infrastructure de pointe de l'IHU RespirERA et de ses réseaux nationaux et internationaux, renforcera la position du CHU de Nice comme un centre d'excellence en oncologie thoracique, attirant talents et financements.

Face aux défis posés par l'hétérogénéité tumorale et la variabilité des réponses thérapeutiques, le projet souligne l'importance de la recherche continue de biomarqueurs théranostiques prédictifs. En particulier la signalisation purinergique et le rôle du récepteur P2RX7, des récepteurs P1R, et des signatures complexes incluant *KRAS* et CD73 dans le CBP, offrent des perspectives prometteuses pouvant représenter un tournant décisif vers une médecine personnalisée en oncologie thoracique. Ces recherches portent l'espoir de progrès significatifs dans la compréhension et le traitement des cancers pulmonaires.

La vision de l'URC en oncologie thoracique au CHU de Nice est de devenir un modèle d'excellence dans la recherche et le traitement du CBP, en mettant l'accent sur l'innovation, la collaboration et la personnalisation des soins. Ce projet ambitieux promet non seulement des avancées majeures dans la prise en charge des CBP, mais aussi de devenir une référence dans la recherche et la pratique clinique en oncologie thoracique à l'échelle nationale.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Fernandes MGO, Cruz-Martins N, Machado JC, Costa JL, Hespanhol V. The value of cell-free circulating tumour DNA profiling in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) management. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2021 Dec 16;21(1):675. Available from: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-021-02382-0>
2. Li W, Liu J Bin, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer* [Internet]. 2022 Dec 20;21(1):25. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01505-z>
3. Hofman P. Liquid biopsy and therapeutic targets: Present and future issues in thoracic oncology. Vol. 9, *Cancers*. 2017.
4. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018.
5. Bouhleb L, Hofman V, Maschi C, Ilić M, Allégra M, Marquette CH, et al. The liquid biopsy: a tool for a combined diagnostic and theranostic approach for care of a patient with late-stage lung carcinoma presenting with bilateral ocular metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Dec 2;17(12):1087–92.
6. Benzaquen J, Boutros J, Marquette C, Delingette H, Hofman P. Lung cancer screening, towards a multidimensional approach: Why and how? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Feb 12;11(2):212. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6694/11/2/212>
7. Zulfiqar B, Farooq A, Kanwal S, Asghar K. Immunotherapy and targeted therapy for lung cancer: Current status and future perspectives. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Nov 28;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1035171/full>
8. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, Mograbi B, Ilić M, Stenzinger A, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Archiv*. 2023 Oct 6;
9. Mino-Kenudson M, Schalper K, Cooper W, Dacic S, Hirsch FR, Jain D, et al. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Lung Cancer: Perspective From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Dec;17(12):1335–54.
10. Campos-Contreras ADR, Díaz-Muñoz M, Vázquez-Cuevas FG. Purinergic Signaling in the Hallmarks of Cancer. *Cells* [Internet]. 2020 Jul 3;9(7):1612. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1612>
11. Di Virgilio F, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene* [Internet]. 2017 Jan 20;36(3):293–303. Available from: <http://www.nature.com/articles/onc2016206>
12. Pellegatti P, Raffaghello L, Bianchi G, Piccardi F, Pistoia V, Di Virgilio F. Increased level of extracellular ATP at tumor sites: In vivo imaging with plasma membrane luciferase. *El Khoury J*,

- editor. PLoS One [Internet]. 2008 Jul 9;3(7):e2599. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002599>
13. Allard B, Beavis PA, Darcy PK, Stagg J. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2016 Aug;29:7–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489216300443>
 14. Di Virgilio F, Sarti AC, Falzoni S, De Marchi E, Adinolfi E. Extracellular ATP and P2 purinergic signalling in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(10):601–18.
 15. Rassendren F, Buell GN, Virginio C, Collo G, North RA, Surprenant A. The permeabilizing ATP receptor, P2X7. Cloning and expression of a human cDNA. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1997 Feb 28;272(9):5482–6. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.272.9.5482>
 16. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X7 and the inflammasome. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2007 Sep;28(9):465–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614707001848>
 17. Hofman P, Cherfils-Vicini J, Bazin M, Ilie M, Juhel T, Hébuterne X, et al. Genetic and pharmacological inactivation of the purinergic P2RX7 receptor dampens inflammation but increases tumor incidence in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2015 Mar 1;75(5):835–45. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-14-1778>
 18. Benzaquen J, Heeke S, Janho dit Hreich S, Douguet L, Marquette CH, Hofman P, et al. Alternative splicing of P2RX7 pre-messenger RNA in health and diseases: Myth or reality? *Biomed J* [Internet]. 2019;42(3):141–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417019302513?via%3Dihub>
 19. Benzaquen J, Dit Hreich SJ, Heeke S, Juhel T, Lalvee S, Bauwens S, et al. P2RX7B is a new theranostic marker for lung adenocarcinoma patients. *Theranostics* [Internet]. 2020;10(24):10849–60. Available from: <https://www.thno.org/v10p10849.htm>
 20. Douguet L, Janho dit Hreich S, Benzaquen J, Seguin L, Juhel T, Dezitter X, et al. A small-molecule P2RX7 activator promotes anti-tumor immune responses and sensitizes lung tumor to immunotherapy. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec 28;12(1):653. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-021-20912-2>
 21. Pujol N, Heeke S, Bontoux C, Boutros J, Ilié M, Hofman V, et al. Molecular Profiling in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma: Towards a Switch to Next-Generation Sequencing Reflex Testing. *J Pers Med*. 2022 Oct 9;12(10):1684.
 22. Provencio M, Calvo V, Romero A, Spicer JD, Cruz-Bermúdez A. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022 Jul;(42):711–28.
 23. Shukla N, Hanna N. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [Internet]. 2021 Jun;12:51–60. Available from: <https://www.dovepress.com/neoadjuvant-and-adjuvant-immunotherapy-in-early-stage-non-small-cell-l-peer-reviewed-fulltext-article-LCTT>

24. Xie M, Xu X, Fan Y. KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: An Emerging Promisingly Treatable Subgroup. *Front Oncol* [Internet]. 2021 May 3;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.672612/full>
25. Bontoux C, Hofman V, Brest P, Ilié M, Mograbi B, Hofman P. Daily Practice Assessment of KRAS Status in NSCLC Patients: A New Challenge for the Thoracic Pathologist Is Right around the Corner. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Mar 23;14(7):1628. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1628>