



HAL
open science

Analyse pharmacogénétique des voies du métabolisme des drogues utilisées dans le cancer du pancréas

Julie Sigrand

► **To cite this version:**

Julie Sigrand. Analyse pharmacogénétique des voies du métabolisme des drogues utilisées dans le cancer du pancréas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01875687

HAL Id: dumas-01875687

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01875687>

Submitted on 17 Sep 2018

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.

**Analyse pharmacogénétique des voies du métabolisme des drogues
utilisées dans le cancer du pancréas**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Octobre 2017

Par Madame Julie SIGRAND

Née le 20 janvier 1987 à Draguignan (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SEITZ Jean-François	Président
Madame le Professeur DAHAN Laetitia	Directeur
Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe	Assesseur
Madame le Docteur OLSCHWANG Sylviane	Assesseur
Madame le Docteur GREGOIRE Emilie	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

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

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

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

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

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

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

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

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

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

Remerciements :

Au terme de ce travail qu'il me soit permis d'exprimer mes remerciements les plus sincères à mes maîtres :

Monsieur le Professeur Jean-François SEITZ,

Vous me faites un grand honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Je tenais à vous exprimer toute ma reconnaissance pour les opportunités que vous m'offrez, pour votre présence et votre accompagnement. Vous avez su partager votre passion pour l'oncologie digestive et le monde de la recherche et me permettez de continuer sur ce chemin en travaillant dans votre service.

Je vous prie de trouver à travers ce travail le témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

Madame le Professeur Laetitia DAHAN,

Tu m'as fait l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Merci de m'avoir appris au cours de ces années la médecine, l'oncologie digestive avec tant de rigueur. Tu as commencé par vérifier mes observations d'externes, mes kaliémies, jeune interne puis au fil du temps j'ai « évolué ».... Tu es un modèle en tant que médecin mais aussi en tant que Femme. Je te remercie de la chance que tu m'offres en travaillant à tes côtés.

En espérant ne pas te décevoir.

Avec toute ma gratitude et ma reconnaissance

Madame le Docteur Sylviane OLSCHWANG

C'est un réel plaisir que tu fasses parti de ce jury, tu as tellement apporté à ce travail...

Merci pour ton implication dans mon projet, pour ton écoute, tes relectures attentives et tes conseils bienveillants. Cette année recherche à tes côtés a été une vrai révélation, au-delà de l'apprentissage d'une démarche scientifique j'y ai découvert une autre « façon de voir », qui a mon sens, est complémentaire du travail de clinicien.

En espérant que ce travail soit à la hauteur de tes attentes et que notre collaboration dure longtemps.

Monsieur le Professeur Philippe GRANDVAL,

Ta présence dans ce jury est un immense plaisir.

Travailler et apprendre à tes côtés a été une expérience très riche, tu as toujours su prendre le temps d'expliquer avec gentillesse et bienveillance. Merci pour ta disponibilité, même dans les moments les plus critiques, pour m'avoir fait confiance et poussée dès le début de mon internat. Au travers de petites phrases pouvant paraître anodines tu sais « booster » les gens.

Tes qualités humaines et médicales sont exemplaires.

C'est un plaisir de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés.

Madame le Dr Emilie GREGOIRE

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury.

Nous n'avons eu que peu d'opportunités de travailler ensemble jusqu'à présent. Votre clairvoyance au sujet des patients, votre parcours, votre talent de chirurgien et de médecin suscite l'admiration.

En espérant que ce travail vous ait été profitable .

Merci à toutes les infirmières et infirmiers que j'ai rencontré et qui sont restés des amis pour certains, aux AS, ASH, aux secrétaires et à tout le personnel des services qui font que certaines journées mal annoncées peuvent se transformer...

A tout le service du professeur BERNARD:

Laurent, Patrick, M.Gérolami, M.Bernard, Mme Botta, Isabelle, merci pour m'avoir accompagné sur mes premiers pas d'internes... Des débuts laborieux mais plaisants ! Un arrêt cardiaque à J3 d'internat... et un carma de chat noir qui commençait à se dessiner... Merci à Jean-Phi, Sophie et Clio vous avez été des assistants au top, toujours dispos !! Et merci Jean-Phi pour ton recrutement de KT dans les étages > 90 ans, je pense que tu as participé au vieillissement de la population française !!

Merci aux infirmières qui ont changé pour la plupart de service mais qui ont été présente et ont rattrapé un certain nombre de nos « boulettes »... Une petite pensée pour Manon et Céline qui m'ont consolé plus d'une fois !!

Aux longues soirées de rattrapage de compte rendu avec Solène dans le bureau des internes...

Au service du Pr LAUGIER :

M.LAUGIER, même si vous avez changé d'adresse professionnelle pour « tente kechua au fond d'un champ » merci pour tout. Travailler avec vous a été un vrai plaisir, le café avant le staff, les staffs avec des externes « fonctionnaires », ces petites phrases clefs qui nous ont fait sourire mais aussi réfléchir !! Je vous souhaite une très belle retraite et merci pour votre implication pendant toutes ces années pour nous !

Merci Brigitte pour ta constance malgré les épreuves de la vie ! A nos moments de solitude devant le tableau des entrants !!

Pauline, à ses petites pauses éclaires à bout de nerf !! ;)

Monsieur Monges! Je regrette de n'avoir jamais assisté à un de vos staffs...

Marine Barraud tu as été mon interne, ma co-interne, mon assistante et maintenant ... c'est le grand saut ! Que ça continue !!

A Solène, Guillaume et Julien avec nous n'avons pas connu les repos de garde mais les fous rires extenués !! Au plan drague perdu de Julien...

A Fanny, Clémence, Julien, Harry et Coralie...Aux craquages « Allé on va boire une bière » !!! A ce fameux jeudi le plus long du monde où on devait juste boire un verre et on a fini à manger du kiri avec Marcel ! Aux 18 soirées fin-de-choix qu'on avait prévues !

Au service du Pr SEITZ :

A Manu, pour qui aucun secret n'existe ;) !! Merci pour tous ces petits moments d'excentricités qui ont ponctué nos journées ! Mais aussi pour ta pédagogie et ta présence, pour les petites attentions qui mine de rien peuvent changer une journée !

A « Mumu », je ne sais pas si tu sais que certains de tes internes voulaient te demander en mariage !! En tout cas merci pour ta gentillesse, ta douceur et ta patience !

Camille, bon je ne te cache pas que récupérer tes patients me fait peur, mais en même temps j'ai peur de tout !! Ce semestre a été un vrai plaisir, prendre ta relève va pas être facile ! Je te souhaite une bonne continuation !

Céline.... Dsl de te voler ton bureau tous les matins !

A la radiologie de l'hôpital Nord... Un semestre éprouvant, partir de zéro n'a pas été facile tous les jours, Bazile tu as partagé ces longs moments de solitude à faire des « échos corps entier » dans des couveuses à 37°C sous l'œil de réanimateurs peut confiants!! Merci à Ugo et Céline de m'avoir couvé et presque tout appris. M.Panuel, Caroline, Jérôme, Stéphanie et David merci de votre patience !!

A l'UEMCO :

Chef, Erwan, Fabrice et Christian merci pour votre gentillesse !! Les endoscopies ce n'était pas gagné au départ.... quand on ne passe même pas la charnière Et finalement !! Un grand sage m'a dit « on ne nait pas avec un coloscope dans les mains !! » ;)

A Seb qui a été là pour les bons et les mauvais moments et à qui je souhaite tout le bonheur au pays du gruyère !

A Chiara qui a échoué à m'apprendre un sombre mot d'Italien et supporté ma mauvaise humeur !

Aux infirmières qu'il a fallu amadouer mais qui se sont avérés d'une grande aide !!

Au service du Pr GRIMAUD :

Ah les lundi matin plein d'angoisse de la « bourde » du week -end, les jeudi TRES matinaux, les avis incessants, le DECCCCC !!!!! Mais merci M.BARTHET et merci M.Grimaud... Et oui le grand NORD... c'est dure mais à la fin on en redemande !

Les pleurs.... Hein Aurélia ;)

Belinda, Jean Mich-mich, Emilie.... On vous a cassé les pieds avec nos « shokoos », nos questions Mais on a aussi passé de supers moments !

Mohammed, merci pour ta patience, ta bonne humeur et ta confiance et surtout pour ton super costume à la soirée fin-de-choix !!!

Véronique, j'ai sûrement pas été exemplaire sur les explorations fonctionnelles, j'en suis désolée, mais merci malgré tout pour ce que tu nous a appris.

A l'onco med 1:

Non Flo tu n'étais pas en retard, j'étais juste très en avance!! Merci à Pauline, Aurora et M.RAOUL pour avoir réussi à nous rendre ce stage génial malgré toutes ces histoires horribles.

Merci à Géraldine et Sylvie d'avoir fait des visites entières avec moi à certaines périodes un peu noires...

Au labo :

Aurélie et Arnaud !! Merci pour tout ! Pour ces pauses clope, ces tentatives de sevrage, pour avoir pris le temps de m'apprendre, de me connaître et de me comprendre... Cette année au labo a été une super expérience et particulièrement parce que vous étiez là !!

A la radiothérapie :

Amir et Maxime, merci pour le soutien !! Les petites crises d'angoisse dans le bureau, les bouffées de chaleur...le tas d'ongles qui git au pied de ma chaise... ;) Les crises de nerf sur le tableau de garde...

Benoit, Stéphanie, Laetitia, Xavier et Delphine merci d'avoir pris le temps de m'expliquer : ptv, gtv, ctv...

Une pensée très particulière aux brancardiers de l'APHM.... Merci d'avoir permis d'effectuer un raffermissement musculaire constant tout au long de ces années...

Les amis de toujours....

Ma petite Laura, ces derniers mois ont été compliqués mais tu es quand même toujours présente !! Soit fière de toi, de ta force !! Tu avances, tu montres souvent l'exemple sans t'en rendre compte... Tu fais partie des gens que j'admire ! Comment on tient 48h sans dormir, courir tous les jours, être de garde un jour sur 2 et ne pas ressembler à un zombi ???? Faudra que tu m'expliques....

Sofia, 10 ans, t'es un peu ma famille !! On a nos prises de gueule, comme en famille mais au final on sait bien qu'on a un peu besoin l'une de l'autre...

Blandine, tu es un peu la maman du groupe... Toujours le petit mot rassurant, cette vision bienveillante... Ok tu es un vrai chat noir, mais je suis persuadée que la roue va tourner... bébé, maison, boulot.... Tu le mérites tellement !!

Oona et Arnaud, je suis tellement contente de vous avoir rencontré !! Il y a des gens, comme ça qu'on rencontre par hasard qui donne une dynamique toute différente à votre vie... merci ;)

Max, après les délires de collégiens, les soirées de lycéens, les déboires amoureux à la fac Et ben nous voilà tous les deux en route pour la vraie vie ! J'espère que notre amitié continuera encore longtemps et qu'on continuera à partager tous ces moments de la vie...

Laura, Guigui et Lily, merci pour ce canapé qui m'a accueilli des milliers de fois... dsl d'avoir succomber à moult reprises avant 22h.... parfois même en plein milieu d'une phrase...Vous avez toujours été présents...

Aux shookoo !!! Mélanie, Laura et Aurélia.... 6 mois à supporter mon stress, les petites crises de nerfs, les pleurs !! Bon Mélanie, on aurait pu faire un concours de stress... Ce choix a quand même été top ! Vous penserez à moi quand vous serez toutes les 3 réunies ??

Chloé, aux heures passées à partager nos angoisses, à celles à venir et aux bières de décompression !! Heureuse qu'on bosse ensemble...

Pensée à tous les co-internes d'HGE, à tous les internes que j'ai croisé, à mes externes qui ont choisi gastro avec ou sans remord à ceux qui ont terminé à ceux qui arrivent... C'est agréable de voir qu'entre génération on arrive à garder ce lien !

A Emma, Cédric, Leo et Bastien : « marraine tu pu des cheveux.... Si tu fumes tu vas mourir avant maman ??? » Et oui Leo... Aux après-midi épuisantes mais tellement agréable, dire que Léo est plus vieux que quand on s'est rencontré... !! On a pris un put*** de coup de vieux !

A mes parents qui ont fait de moi ce que je suis...

Mon frère et ma sœur : Thibaud et Armelle, ça a pas été facile tous les jours !!! Mais vous vous rendez compte de la chance qu'on a ... On est trois et un peu invincible ensemble ;), je ne suis pas sûre qu'on finisse milliardaire sur une île déserte mais on a déjà franchi quelques montagnes ensemble... Tout est possible !

Pierre, tu es un saint !! Je suis désolée de te transmettre toutes mes angoisses, de ces soirées de silence perdue dans mes pensées, de ces déménagements de meubles inopinés dès que je craque, des soirées à parler « médecine » !!! Tellement de choses à te dire...

Promis cette année je vais tout donner ! Apprendre à faire du hors-piste et du ski de rando et on fera la « Grave » sans se tuer !

Mais merci d'être là... Je t'aime

Marcel... mon chat, le jour où tu sais lire : ARRETE DE ME MORDRE LES PIEDS A 6h00 DU MATIN !!!

Merci aux différentes machines à café de m'avoir abreuvé toutes ces années !

Table des matières

I.	Introduction :.....	3
1.	Adénocarcinome du pancréas	3
	• Incidence- Mortalité- Pronostic	3
	• Traitement :	4
	• Efficacité et toxicité	5
2.	Médecine personnalisée	6
	• Intérêt et objectif	6
	• Age, statut OMS, poly médication	7
	• Comorbidités, dénutrition, fonction rénale, fonction hépatique, lymphopénie	8
	• Statut enzymatique.....	9
	• Enjeux.....	12
3.	Métabolisme des principaux cytotoxiques utilisés dans cette indication	12
	• Médicaments en général	12
	• 5 Fluoro- Uracile (5FU).....	14
	• Irinotécan.....	16
	• Oxaliplatine.....	17
	• Gemcitabine.....	18
4.	Apport de la pharmacogénétique dans la personnalisation du traitement	18
II.	Objectif de l'étude.....	20
III.	Matériel et méthodes.....	21
1.	Patients	21
2.	Technique	21
3.	Critères d'évaluation	23

4.	<i>Analyses statistiques</i>	26
IV.	Résultats.....	27
1.	<i>Patients</i>	27
2.	<i>Etude d'association</i>	30
3.	<i>Gemcitabine en monothérapie</i>	35
4.	<i>FOLFIRINOX</i>	38
5.	<i>Chimiothérapie à base de 5FU</i>	41
6.	<i>Chimiothérapie à base de gemcitabine</i>	45
V.	Discussion	49
VI.	Conclusion.....	59
VII.	Références.....	60

I. Introduction :

1. *Adénocarcinome du pancréas*

- *Incidence- Mortalité-Pronostic*

L'Adénocarcinome (ADK) du pancréas représente 85% des cas de cancer du pancréas. Il est au 10^e rang des localisations de cancer en termes de fréquence et au 5^e rang des causes de mortalité par cancer avec, en 2015, 403 600 décès dans le monde. Le cancer du pancréas, selon les données du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) concerne 53 670 nouveaux cas aux Etats-Unis (3,2% des nouveaux cas de cancer) et 43 090 décès. C'est une maladie de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans tous stades confondus de 8,2% (2007-2013) contre 3,7% dans les années '80 (1). Aux Etats Unis l'incidence est globalement stable à l'inverse de la France où elle est en augmentation.

En France, en 2015, on comptait 11 328 nouveaux cas avec un rapport hommes/femmes de 1,48. Il existe une augmentation sensible de l'incidence en France, en particulier chez les femmes. En effet le taux d'incidence annuel standardisé est passé de 4,9 dans les années '80 à 9,5 cas pour 100 000 hommes-années en 2012 et de 2 dans les années '80 à 6,3 en 2015 pour les femmes (2,3).

Les cancers du pancréas s'inscrivent dans un contexte d'histoire familiale dans environ 10% des cas, répondant à un syndrome connu et/ou identifié une fois sur cinq (4,5) :

- La mutation de *BRCA2* associant cancer du sein et de l'ovaire (risque relatif RR= 3,5-10)
- Le syndrome du mélanome malin familial dû à une mutation de *P16* ou *CDKN2A* (RR=9-47)
- Le syndrome de Peutz-Jeghers dû à une mutation de *STK11 (LKB1)* avec un RR à 132
- Les pancréatites héréditaires secondaires à une mutation de *PRSS1* et/ou *SPINK 1* (RR= 50-80)
- Le syndrome de Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM*) avec un RR à 9
- La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) due à une mutation d'*APC* (RR =4,5)
- Les cancers familiaux du pancréas associés aux cancers du sein avec mutation de *PALB2* (RR= 6)

- Les mutations d'*ATM* peuvent donner des cancers du pancréas si l'atteinte est mono-allélique et un syndrome ataxie- télangiectasie si l'atteinte est bi-allélique.
- Le syndrome de Li-Fraumeni avec mutation de TP53 (RR=7)

Les facteurs de risque les plus importants de cancer du pancréas restent le tabac, à l'origine de 75% de l'augmentation de l'incidence ces 10 dernières années, le diabète, la pancréatite chronique et l'obésité.

- Traitements :

Le traitement de ce cancer dépend du stade de la maladie. Ainsi on distingue, schématiquement, trois groupes de patients:

- **les patients opérables** (10%)(1) qui seront traités par chirurgie carcinologique et chimiothérapie (CT) adjuvante (essai ESPAC-01, (6)). Depuis les résultats d'ESPAC-03 (7), la gemcitabine est un standard, aussi efficace que le LV5FU2 mais moins toxique avec des médianes de survie identiques d'environ 23 mois. Les résultats d'ESPAC-4 présentés à l'ASCO en 2016 et publiés en mars 2017 remettent en question le standard actuel. Neoptolemos et al. montrent qu'un traitement adjuvant par 6 cycles de gemcitabine (1000mg/m² hebdomadaire 3s/4) associé à de la capécitabine (1660mg/m² 21j/28) a de meilleurs résultats que 6 cycles de gemcitabine seule, en terme de survie globale (28 vs 25,5 mois ; p=0,032) surtout chez les patients R0 (39,95 vs 27,9 mois) mais pas de survie sans récurrence (p=0,715) avec des effets secondaires plus importants (38% de neutropénie G3-4 vs 24% ; p= 0,001)(8).
- **les patients ayant une tumeur localement avancée** représentent 30 à 40% des patients. Leur survie reste faible (médiane entre 7 et 11 mois). Ils seront traités par gemcitabine ou FOLFIRINOX selon les mêmes protocoles que les patients métastatiques qui, eux, représentent plus de 50% des patients au diagnostic. Une chirurgie « curative » pourra être proposée secondairement en fonction de la réponse à un traitement dit « d'induction ».
- **les patients métastatiques** seront traités par CT palliative. Il y a 20 ans, la gemcitabine était le traitement de référence du cancer du pancréas avancé avec une médiane de survie à 5,65 mois (9). En 2007 Moore et al. montrent que l'ajout de l'erlotinib augmente modérément la survie globale (6,24 mois)(10). C'est l'étude PRODIGE4/ACCORD11 comparant la trichimiothérapie FOLFIRINOX à la gemcitabine qui apporte les meilleurs résultats. Chez les patients de moins de 76 ans, en bon état général (ECOG 0,1) avec un taux de bilirubine normal,

la survie sans progression (6.4 mois contre 3.3 mois, HR =0.47, p=0.001) et la survie globale étaient significativement augmentées atteignant 11.1 mois contre 6.8 mois (HR =0.57, p=0.001). Cependant, on observe, en parallèle, une augmentation du risque de toxicités hématologiques (46% contre 21% de neutropénies G3-4 et 5.4% de neutropénies fébriles) et digestives (p<0,001). Plus récemment le nab-paclitaxel (abraxane©) en association à la gemcitabine a obtenu l'AMM dans cette indication, sur les données de l'essai de phase III MPACT permettant d'obtenir une survie globale de 8,5 mois contre 6,7 mois sous gemcitabine seule(11).

La CT est donc le traitement clé du cancer du pancréas mais n'est pas dénuée d'effets secondaires.

- *Efficacité et Toxicité*

Les effets secondaires des médicaments sont un problème de santé publique, responsables d'un grand nombre d'hospitalisations et d'une augmentation de la morbi-mortalité. Une étude prospective portant sur 18 820 patients en Angleterre montrait que 6.5 % des admissions étaient dues aux effets secondaires des traitements et entraînaient 0.15 % de décès (12).

D'après les données disponibles dans les essais cliniques, la survenue de toxicité reste importante chez des patients sélectionnés, en bon état général. Le FOLFIRINOX connu pour être toxique est responsable de 46% de neutropénies G3-4 (PRODIGE4/ ACCORD11). Dans un travail Français on rapporte jusqu'à 6% d'arrêt de traitement pour effets secondaires (13). La gemcitabine, bien que connue comme moins toxique, est responsable de nombreux effets secondaires. Dans l'étude MPACT on rapporte 27% de neutropénies \geq grade 3, 1% de neutropénies fébrile, 9 % de thrombopénies \geq grade 3 et 4 % de décès toxiques sous gemcitabine en monothérapie.

Dix à 40% des patients traités par 5FU seul présentent aussi des toxicités sévères. La prescription de 5FU est responsable de 10-20% d'hospitalisation pour toxicités sévères et 0,5 à 1% de décès toxiques(14).

Actuellement, la prise en charge des effets secondaires des chimiothérapies se fait selon les recommandations nationales. La dose initiale de médicament est adaptée à la surface corporelle (mg/m^2) et aux tares sous-jacentes. Les posologies sont adaptées *a posteriori* en fonction des effets secondaires évalués cliniquement ou biologiquement avant chaque cycle.

2. Médecine personnalisée

- Intérêt et objectif

Un des objectifs en cancérologie, est la personnalisation des traitements. Depuis les années 2000, de nombreux progrès ont été réalisés dans ce sens. Par exemple, l'adaptation des traitements aux statuts mutationnels *KRAS* et *NRAS* chez les patients atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique, a considérablement amélioré le pronostic de ces patients atteignant plus de 40 mois de médiane de survie pour les patients *RAS* sauvage traités par FOLFOX6 + panitumumab (15). De même, les patients atteints de cancer gastrique et présentant une surexpression de HER2 au niveau tumoral, peuvent depuis l'essai de phase III TOGA, bénéficier du trastuzumab permettant une amélioration de leur survie globale de 13,8 versus 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95% : 0,60-0,91 ; p = 0,0046)(16).

Dans la cadre du traitement du cancer du pancréas, aucune thérapie ciblée n'est validée en dehors de l'erlotinib qui est un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de l'EGFR (*epidermal growth factor*), dont le bénéfice est modéré. Dans l'étude de phase III initiale, l'erlotinib avait été prescrit indépendamment de la recherche de mutations activatrices de l'EGFR contrairement à l'AMM validée dans le cancer du poumon non à petites cellules en 1^e ligne métastatique ou localement avancé (10,17). Dans plus de 90% des cas, on retrouve une mutation de *RAS* chez les patients porteurs de cancer du pancréas, expliquant le rationnel à tester les inhibiteurs de MEK dans cette pathologie. Cependant la plupart des essais sont à ce jour négatifs comme pour le selumetinib (18). Une des pistes de recherche à l'heure actuelle est l'utilisation d'anti-PARP chez les patients BRCA2 mutés. Dans l'essai « basket » de phase II, incluant 298 patients atteints de cancer BRCA muté en échec de traitement, on pouvait observer, chez les 23 patients atteints de cancer du pancréas en échec de traitement par gemcitabine, 21,7% de réponse objective et 35% de stabilisation de la maladie grâce à l'administration d'olaparib (400mg x2/jour) en monothérapie (19).

La « médecine personnalisée » fait appel à de nombreux concepts comme (20) :

- L'oncogénétique qui vise à identifier les prédispositions héréditaires au cancer afin de personnaliser la prise en charge et le suivi des sujets malades mais aussi de proposer

une surveillance adaptée voire une chirurgie prophylactique à des patients présentant un risque accru de cancer.

- La pharmacogénomique qui permet d'étudier l'effet des médicaments sur le génome humain. Cette discipline permet par exemple de développer des « tests compagnons » permettant d'adapter le traitement aux caractéristiques génétiques des cellules tumorales: statut RAS, HER2...
- La pharmacogénétique qui étudie l'influence du génotype sur la réponse aux médicaments en termes d'efficacité ou de toxicité. Ce sont des variations génétiques constitutionnelles pouvant modifier la réponse au traitement qui seront par exemple identifiées. On essaie, dans ce cadre, d'adapter le traitement non pas à la tumeur mais au patient : variations génétiques des gènes du métabolisme des médicaments, transporteurs, protéines cible...
- Des critères cliniques : état général, comorbidités, statut enzymatique...

- *Age, statut OMS, poly médication*

L'âge et l'état général (statut OMS ou score de Karnofsky) des patients traités par chimiothérapie est le premier facteur à prendre en compte dans la personnalisation du traitement anticancéreux.

Bien qu'il y ait peu d'essais cliniques portant sur les patients âgés, il semble que la toxicité des traitements soit surtout liée aux comorbidités plus qu'à l'âge en lui-même. Les oncogériatres définissent ainsi 3 groupes de patients de plus de 75 ans, le groupe I : vieillissement harmonieux, qui peut bénéficier des mêmes traitements que les patients plus jeunes, le groupe II : patients fragiles, où le rapport bénéfice/risque de la chimiothérapie doit-être discuté en RCP et le groupe III : patients très fragiles, chez qui on privilégiera les soins de confort (21).

Le FROG (FRancilian Oncogeriatric Groupe) a mis en place plusieurs essais prospectifs visant à évaluer des critères pronostiques de survenue de toxicités chez les patients de plus de 75 ans.

Par exemple, l'équipe de Hurria et al. a publié récemment, une étude prospective définissant des facteurs de survenue de toxicités de grade 3 à 5 chez les sujets âgés. Ils ont établi ainsi un

score incluant plusieurs critères comme : âge > 72 ans, Hb < 11 g/dl ou 10 selon le sexe, type de cancer, nombre de drogues utilisées (22).

- Comorbidités, dénutrition, fonction rénale, fonction hépatique, lymphopénie
- ✓ *Dénutrition et sarcopénie*

Les doses de chimiothérapies sont adaptées à la surface corporelle en mg/m², mais de nouveaux concepts sont à prendre en compte. Plusieurs études ont montré que le métabolisme des drogues était influencé par la composition corporelle plus que par la surface corporelle. Sur le plan pharmacocinétique, on comprend que la variation du ratio masse maigre/masse grasse peut modifier la distribution des drogues. Un patient sarcopénique aura une masse grasse plus importante que sa masse maigre et métabolisera différemment les drogues liposolubles (allongement de la demi-vie et effets secondaires retardés) ou peu liposolubles (pic plasmatique élevé avec risque de toxicités précoces). Différents travaux explorent la sarcopénie en tant que facteur prédictif de réponse ou de toxicité. Motzkarsky et al. proposent une technique d'évaluation de la masse maigre en se basant sur l'évaluation de la surface musculaire en regard de L3 (cm²)(23)(24). En se basant sur cette technique, une équipe canadienne a montré, chez 55 patientes traitées par capécitabine pour un cancer du sein métastatique, que 50% de cette population était sarcopénique quel que soit leur IMC (indice de masse corporelle) : dénutrition, normal, surpoids. La moitié des patientes sarcopéniques ont présenté des toxicités contre 20% des patientes non sarcopéniques (p=0,03). Les patientes sarcopéniques progressaient, aussi, plus rapidement (temps jusqu'à progression : 101 jours vs 173, p=0,05).

D'autres marqueurs de dénutrition sont à prendre en compte comme le taux d'albumine. Une hypo-albuminémie augmente la fraction libre de médicament se liant à l'albumine comme, par exemple, l'oxaliplatine ou l'irinotécan.

- ✓ *Lymphopénie*

Plusieurs auteurs se sont intéressés au nombre de lymphocytes circulants avant traitement en tant que facteur prédictif de réponse aux chimiothérapies (25), le rationnel scientifique étant le rôle du système immunitaire dans la réponse anti-cancéreuse. Une équipe française a

montré dans une population de patients traités en palliatif pour un CCR que les patients lymphopéniques faisaient plus de toxicités hématologiques sévères ($p = 0,01$), avaient un moins bon taux de réponse objective (12.5% contre 40.2%; $p = 0,004$), une moins bonne survie sans progression (4mois contre 7 mois; $p = 0,033$) et une moins bonne survie globale (16mois contre 24 mois, $p = 0,024$)(26).

✓ *La fonction hépatique et la fonction rénale*

Ce sont des critères d'adaptation des doses de chimiothérapie mais aussi des critères de contre-indication. Un taux de bilirubine élevé contre-indique la prescription d'irinotecan qui sera essentiellement éliminé par cette voie. Le taux de créatinine est à évaluer avant prescription de traitement à élimination rénale comme les sels de platines ou la capécitabine. Au-delà de ces « évidences », d'autres facteurs influent, par exemple la fonction hépatique, et sont rarement pris en compte : diminution de la perfusion hépatique, diminution de l'activité des cytochromes, interactions médicamenteuses...

● Statut enzymatique

Un déficit de l'activité de certaines enzymes, connues comme ayant un rôle majeur dans le métabolisme de certaines drogues peut expliquer la survenue de toxicités sévères. A l'heure actuelle, ce sont surtout, les enzymes permettant l'élimination des drogues qui font l'objet d'études comme la DPD (dihydropyrimidine déaminase) ou la CDA (cytidine déaminase). Un défaut d'élimination du produit entraîne un surdosage et explique l'augmentation du nombre d'effets secondaires potentiellement graves.

Par exemple la DPD est impliquée dans 80% du catabolisme du 5 Fluoro-uracile (5FU). Il est actuellement bien établi que l'activité enzymatique de la DPD est associée à la pharmacocinétique du 5FU. Un déficit en DPD est associé à un risque très élevé de développer des toxicités sévères voir fatales à ce médicament (27,28). Il existe plusieurs techniques pour évaluer l'activité enzymatique de la DPD qui sont plus ou moins réalisables en routine (14). Le **tableau 1** adapté de D. Meulendijks et al. résume les techniques disponibles ou en cours d'évaluation (14).

Stratégie	Technique	Avantages	Limites	Validité clinique	Utilité clinique prouvée de manière prospective	Faisabilité en routine
Activité de la DPD dans les lymphocytes circulants	méthode radioactive ex vivo	Mesure directe Sensibilité élevée	Technique couteuse difficilement utilisable en laboratoire diagnostic	+	-	-
Concentration endogène de l'uracile	Evaluation indirecte de l'activité enzymatique par mesure du rapport U/UH2 plasmatique (uracile/di-hydrouracile)	Bonne sensibilité Un seul échantillon sanguin nécessaire	Cutt-off non connu Chromatographe en phase liquide + spectromètre de masse nécessaire Facteurs influençant la mesure mal connus (alimentation, médicaments, rythme circadien de la DPD...)	+	-	+
2- ¹³ C uracile test respiratoire	Administration de 2- ¹³ C-uracil et mesure de la concentration de ¹³ CO2 respiratoire	Pas d'échantillon sanguin nécessaire	Equipement très spécifique Mesure dépendant d'autres enzymes que la DPD	+/-	-	+/-

Test de la dose d'uracile	Administration d'une dose d'uracile oral et détermination de l'exposition par mesures pharmacocinétique systémique	Bonne sensibilité Mesure facile appareil de chromatographie en phase liquide à haute résolution nécessaire	Logistique compliquée Problème de compliance des patients	-	-	+/-
---------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	---	---	-----

Tableau 1 : Techniques possibles permettant une évaluation du phénotype de la DPD

Classiquement c'est la mesure du rapport Uracile/ di-hydrouracile plasmatique qui est utilisée. Une étude récente a montré que l'utilisation de cette technique pouvait faire diminuer l'incidence des toxicités sévères de 22 à 9%. Dans ce travail, 48% des patients avaient un déficit enzymatique modéré à sévère en DPD et avaient bénéficié d'une diminution des doses de 5FU (29). L'adaptation des doses de 5FU à l'activité enzymatique de la DPD est donc réalisable en routine et permettrait de diminuer de manière significative l'incidence des toxicités sévères imputable au 5FU (30). Mais plusieurs questions se posent encore pour en faire un standard : variabilité de l'activité enzymatique due à des facteurs non clairement identifiés, place des déficits modérés, DPD seule ou implication d'une voie métabolique entière, rareté des déficits sévères en DPD, modification de la réponse au traitement...

La CDA est une enzyme impliquée dans l'élimination de 90% de la gemcitabine administrée au cours d'un traitement. Si les patients déficitaires en CDA semblent avoir plus de toxicités hématologiques que les autres, il semblerait aussi que les patients ultra-métaboliseurs aient une moins bonne réponse au traitement (31,32).

Bien que ces données soient une aide non négligeable au monitoring de nos patients, les déficits enzymatiques complets expliquant la survenue de toxicités graves voir mortelles, sont rares. Les dosages permettraient donc de dépister les patients déficitaires complet ou sévère

chez qui une adaptation de traitement est nécessaire. Que faire des autres patients ? Un déficit modéré est-il une indication à modifier le traitement ou un gage d'efficacité ?

- Enjeux

La personnalisation du traitement anti-cancéreux est donc un enjeu majeur tant à l'échelle de la tumeur qu'à celle du patient.

Bien que la mise en place de tests compagnons quant à la prescription de certaines drogues se démocratise, la personnalisation du traitement aux caractéristiques intrinsèques des patients est plus complexe.

En effet de nombreux critères entrent en jeu. Bien que la plupart, de manière isolée, semble pouvoir expliquer une part des différences de réponse aux traitements, il existe peu de recommandations à l'heure actuelle quant à leur place en pratique courante.

Il semble donc licite, de prendre en compte ces critères clinico-biologiques, la plupart d'entre eux étant simples à évaluer et reproductibles.

3. Métabolisme des principaux cytotoxiques utilisés dans cette indication

La connaissance du métabolisme des médicaments est nécessaire pour définir les schémas d'administration apportant le meilleur index thérapeutique, expliquer la toxicité de la drogue et enfin valider d'éventuels critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie (33).

- Médicaments en général

Le métabolisme des xénobiotiques peut être, schématiquement, résumé en 3 phases principales (**figure 1**):

-La phase I, dite de fonctionnalisation : Il peut s'agir d'une oxydation, d'une réduction ou d'une hydrolyse. Les enzymes de cette phase sont essentiellement les cytochromes P450 (CYP). Il existe d'autres enzymes de phase I comme les ADH (aldéhydes déshydrogénases), XOR (les xanthines oxydoréductases), les ALDH (alcool déshydrogénases), FMO (les flavines mono-oxygénases)... Les gènes de ces enzymes sont souvent très polymorphes.

- La phase II: Les enzymes de la phase II conjuguent les métabolites de la phase I pour permettre leur excrétion rénale ou biliaire via d'autres intermédiaires. Il s'agit des GST (glutathione S-transférase), UGT (les glucuronyl-transférases), MT (méthyl-transférases), NAT (N-acétyltransférases), SULT (sulfotransférases). Les métabolites générés par les enzymes de phases II sont le plus souvent inactifs. Un défaut au niveau de leur activité peut entraîner une augmentation de la concentration ou de la durée de circulation des métabolites issus de la phase I et pourrait expliquer un risque augmenté de survenue de toxicité.

-La phase III est la phase de transport. Les transporteurs sont des protéines transmembranaires, plasmatiques ou présentes dans la membrane extracellulaire. Il existe deux grandes familles, les SLC (solute carrier transporter) et les ABC (ATP-binding cassette). Ils permettent la clairance

des médicaments mais peuvent aussi participer au transport intracellulaire. Les ABC sont des pompes à efflux unidirectionnelles

utilisant l'énergie produite par

l'hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate). Les SLC sont, la plupart du temps, des pompes à influx utilisant le gradient ionique (ATP dépendant ou gradient électrochimique).

- D'autres enzymes n'appartenant pas aux classes précédentes peuvent être impliquées comme la CDA ou la TYMS (Thymidilate synthase).

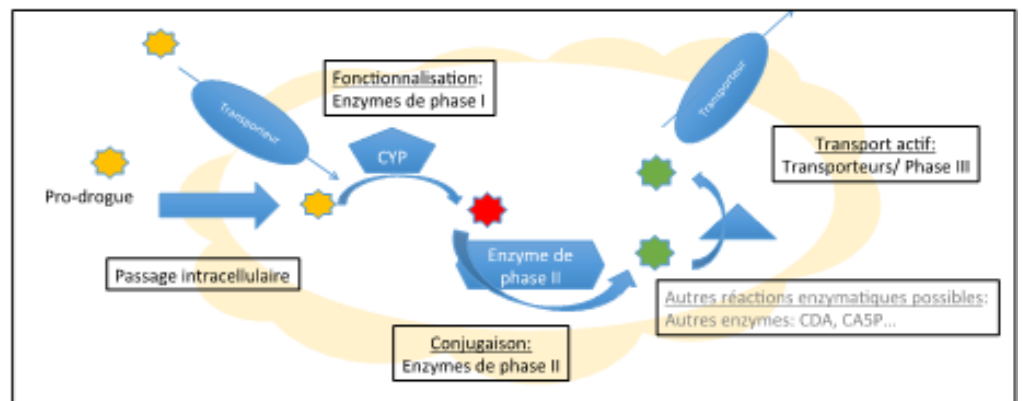


Figure 1 : Schématisation du métabolisme des médicaments

- 5 Fluoro- Uracile (5FU)

Le 5-FU est un dérivé fluoré bloquant la voie des pyrimidines. Il appartient à la famille des anti-métabolites. Cette drogue a été synthétisée en 1957 sur le rationnel que les tissus tumoraux utilisaient plus d'uracile que les tissus sains(34–36).

La **figure 2** résume les principales étapes du métabolisme du 5FU.

- ✓ Anabolisme :

Seulement 10 à 40% du 5FU administré est anabolisé en anti-métabolites. Le 5FU est métabolisé en fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP), fluoro-deoxyuridine triphosphate (FdUTP) et fluorouridine triphosphate (FUTP) et agit selon 3 mécanismes différents :

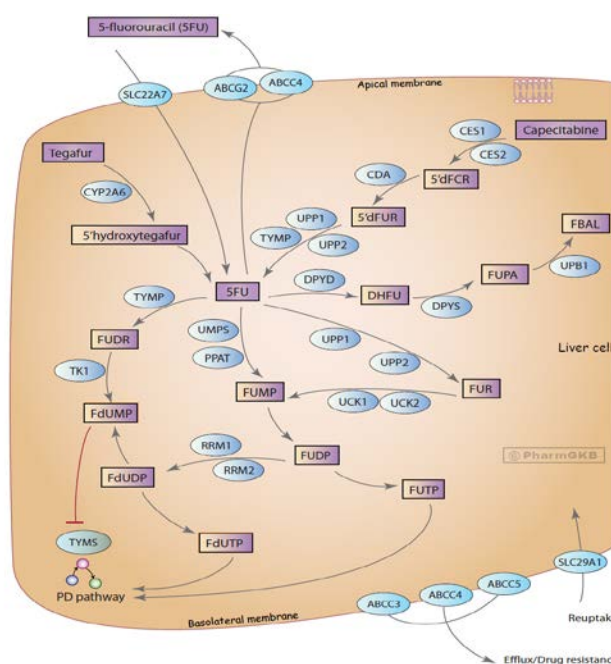


Figure 2 : Schématisation des voies du métabolisme du 5FU selon pharmGKB

1. Le blocage de la synthèse d'ADN : Le mécanisme principal d'action du 5FU est l'inhibition de la thymidilate syntase (TYMS) par le FdUMP. Le FdUMP inhibe la TYMS en formant un complexe FdUMP-TYMS. La synthèse d'ADN est ainsi, bloquée car la transformation du dUMP en dTMP n'est plus possible. En l'absence de synthèse de thymidine, les dérivés du dUMP sont intégrés dans l'ADN, créant des lésions double-brin et l'apoptose de la cellule. En parallèle, la voie des folates est bloquée par l'absence de conversion d'un autre métabolite : le 5, 10-méthylène tetrahydrofolate en dihydrofolate. L'inhibition de la TYMS par la formation du complexe FdUMP-TYMS est potentialisée par l'administration d'acide folinique (35).
2. Blocage de la maturation des ARN : Le 5FU, une fois métabolisé en 5 FUTP, s'intègre dans l'ARN ribosomal, messager ou de transfert et interfère avec leur maturation. Il peut donc modifier l'expression de certains gènes mais le mécanisme d'action n'est pas clair (37).

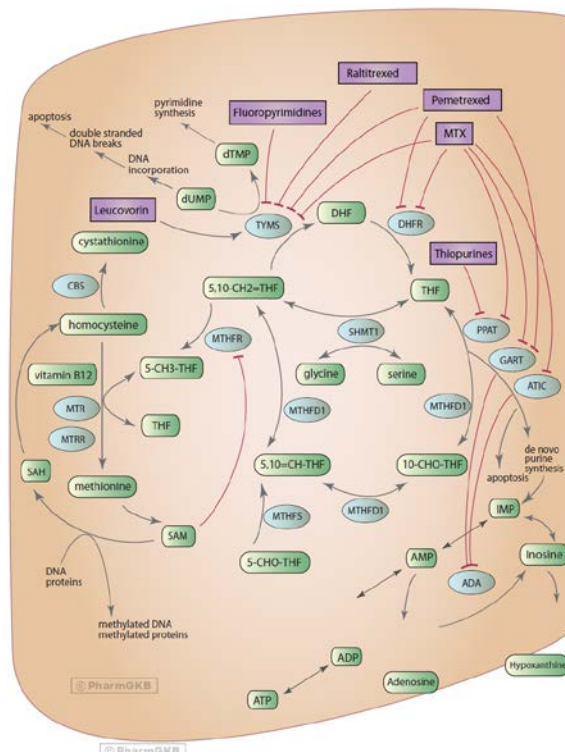
3. Fragmentation de l'ADN : Le 5 FUTP s'intègre en parallèle dans l'ADN et entraîne sa fragmentation.

✓ Catabolisme

Près de 60 à 90% de la dose de médicament administrée est catabolisée. L'enzyme clé est la DPD (dihydropyrimidine déhydrogénase). Son activité est modulée par le cycle nyctéméral avec une action maximale au niveau du foie et des lymphocytes. Elle catabolise le 5FU en métabolite non actif : le dihydrofluorouracil (DHFU). Dans le foie, la dihydropyrimidase transforme le DHFU en 5FUPA, lui-même transformé en FBAL + urée par la β ureido-propidase. Soixante-dix pourcents du FBAL dans les urines, le reste est éliminé par la bile. Du FBAL peut dériver le fluoro-acétate qui est un poison du cycle de Krebs à l'origine de rares toxicités neurologiques et cardiaques au 5FU (38).

Le cycle des folates (figure 3)

Figure 3 : Schématisation des voies métaboliques impliquées dans le cycle des folates *selon après PharmGKB*



Les anti-métabolites interagissent avec de nombreuses voies du cycle des folates, lui-même, essentiel dans la synthèse de l'ADN. Il permet, aussi, le recrutement de groupes méthyl indispensables aux mécanismes épigénétiques : méthylation de l'ADN, régulation de la structure de la chromatine... (39)

- Irinotécan

L'irinotécan un dérivé de la camptotécine, drogue extraite d'un arbre utilisé en médecine traditionnelle chinoise : *Camptotheca acuminata*. C'est un inhibiteur de topoisomérase 1 qui est une enzyme permettant la réplication de l'ADN en « coupant » un des brins d'ADN après fixation à un phosphate et permettant la « détorsion » de la double hélice. Il induit la mort cellulaire par inhibition de la réplication d'ADN. L'irinotécan est une molécule hydrosoluble transformée par les carboxylestérases (CES) en SN38 qui est métabolite actif. Des transporteurs, comme *OATP1B1* (SLCO1B1), *ABCB1*, *MRP1* (ABCC1), *MRP2* (ABCC2) et *MXR* (ABCG2) permettent le passage hépatique du SN38. Moins de 3% de l'irinotécan est métabolisé par les CES en SN38 qui sera ensuite

conjugué en métabolite inactif principalement par UGT1A1 avant d'être transporté vers le tube digestif où il est éliminé. Dans la lumière digestive, des β -glucuronidases bactériennes peuvent « déconjuguer » le SN38 inactif et le rendre de nouveau actif. La détoxification de l'irinotécan est médiée par un cytochrome P450, CYP 3A4 et UGT1A1. CYP3A4 oxyde le SN38 en métabolites inactifs : l'APC (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin) et le NPC (7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino] carbonyloxycamptothecin)(40).

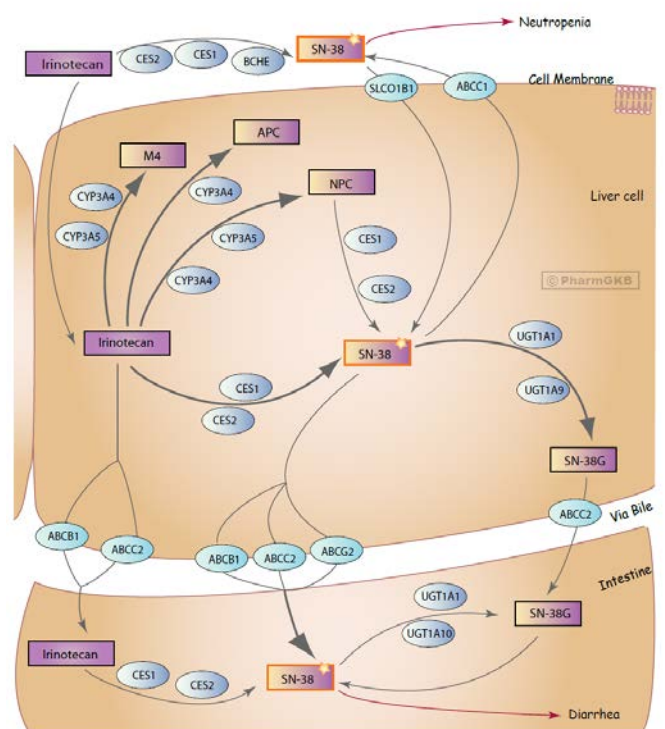


Figure 4 : Schématisation des voies du métabolisme de l'irinotécan selon pharmGKB

- Oxaliplatine

Comme le cisplatine ou le carboplatine, l'oxaliplatine est un sel de platine appartenant à la famille des alkylants doubles brins. Les alkylants agissent en fixant, de manière covalente, un groupe alkyl via leurs atomes de chlore au niveau de l'azote 7 des guanines pour former des ponts entre les deux chaînes d'ADN. L'ADN est ensuite fragmenté par les enzymes de réparation afin de remplacer la base alkylée et permettre la synthèse d'ADN et la transcription de l'ARN(41,42).

L'oxaliplatine fonctionne différemment des autres sels de platines, du fait de son métabolisme et de son mode de transport. Les adduits de l'oxaliplatine sont plus grands.

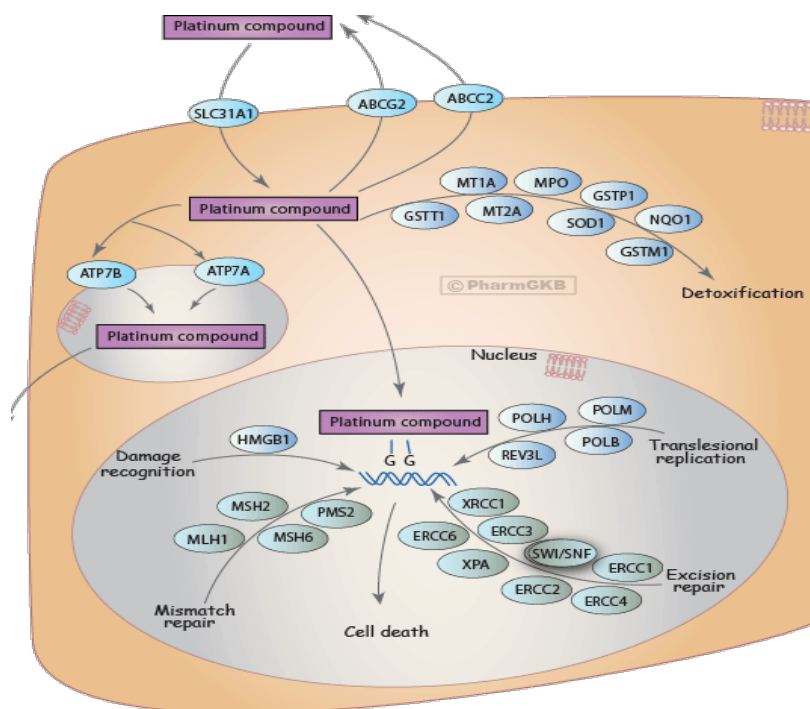


Figure 5 : Principales voies métaboliques de l'oxaliplatine selon pharmGKB

Le mécanisme de réparation de l'ADN ne fait appel, pour l'oxaliplatine, qu'au système NER (nucleotide excision repair). Le système NER implique des hélicases (ERCC2 et ERCC3), des endonucléases (ERCC4 et ERCC5) associées à ERCC1 après que la lésion a été reconnue par une protéine XPA. Le système MMR (mismatch repair) ne reconnaît pas les dommages causés par l'oxaliplatine, contrairement aux autres sels de platine. Les dommages de l'ADN induisent la mort cellulaire par apoptose ou une mort immunogénique (43) (Figure 5). L'oxaliplatine peut passer la membrane cellulaire de manière passive ou via des transporteurs : OCT (organic cations transporters) 1, 2 ou SLC22A1, 2, 3 ; CTR1 ou SLC31A1 (High affinity copper uptake protein 1) impliqué dans le passage du Cu^{+} ; et/ou OCTN (Organic zwitterions/cation transporters) 1 et 2 ou SLC22A 4 et 5. L'efflux de la drogue peut se faire par la protéine MRP 2 codée par *ABCC2* ; ATP7 A ou B et la pompe à efflux H^{+} -dépendante appelée MATE 1 ou SLC47A1.

- Gemcitabine

La Gemcitabine (2', 2'-difluoro 2'deoxyctidine, dFdC) est un analogue de la deoxycytidine et fait partie de la famille des anti-métabolites. Elle interfère avec la synthèse de l'ADN, en s'incorporant au moment de l'élongation, et, indirectement avec la réplication, en inhibant « the nucleoside salvage pathway ». C'est une molécule hydrophile transportée en intracellulaire par les SLC29A1, SLC28A1, et SLC28A3. La Gemcitabine est une pro-drogue nécessitant une série de phosphorylation pour devenir active. Environ 90% de la gemcitabine est inactivée par la cytidine deaminase (CDA) et transformée en 2'2' difluorodeoxyuridine (dFdU). En parallèle, le catabolisme de la drogue peut se faire par déamination via la déoxycytidine déaminase (DCTD) et/ ou déphosphorylation par la cytosolic 5' nucleotidases (NT5C).

La gemcitabine diphosphate (dFdCDP) déplete le pool cellulaire de dNTP (deoxyribonucleotide) disponible via l'inhibition de la ribonucleotide reductase 1 (RRM1). RRM1 est une sous-unité d'un complexe enzymatique catalysant la transformation de ribonucléotides (NTP) en dNTPs. La Gemcitabine triphosphate (dFdCTP) s'intègre dans l'ADN mais n'est pas détectable par les mécanismes de réparation de l'ADN entraînant l'inhibition de la synthèse d'ADN et l'apoptose (Figure 6).

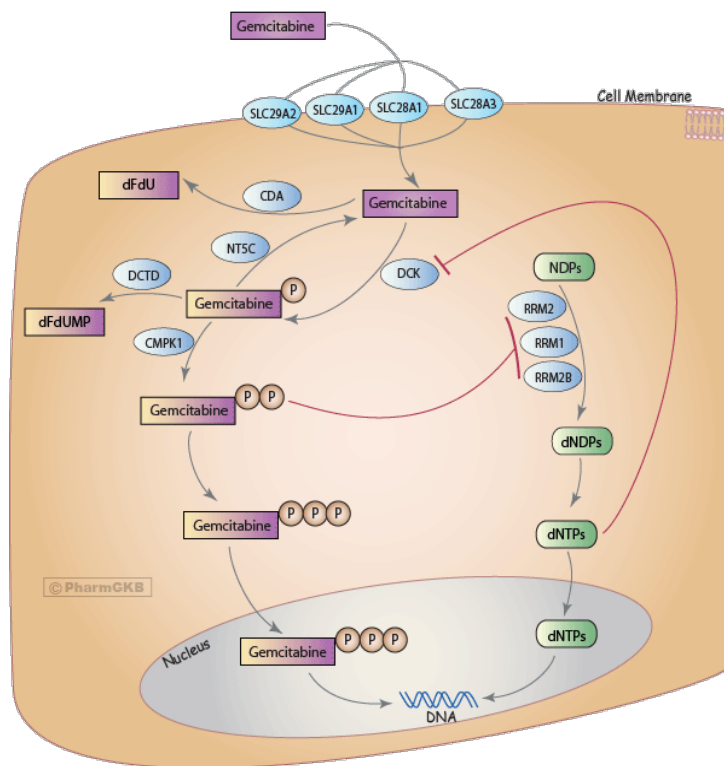


Figure 6 : Schématisation des voies du métabolisme de la gemcitabine selon PharmGKB

4. Apport de la pharmacogénétique dans la personnalisation du traitement

De multiples facteurs sont impliqués dans le phénotype final des enzymes du métabolisme : facteurs épigénétiques, mi-ARN, ARN-non codants, interactions protéines-protéines, facteurs

génétiques, microenvironnement, système immunitaire.... L'enjeu actuel est de pouvoir définir un ou des marqueurs pertinents permettant au clinicien de personnaliser le traitement anticancéreux. La définition de ces marqueurs est complexe. En dehors de l'étude des enzymes clés impliquées dans le métabolisme de ces drogues, de nombreuses autres protéines sont impliquées comme les transporteurs, les pompes à efflux...

Contrairement à la pharmacocinétique qui est une mesure fluctuante, la pharmacogénétique qualifie l'ADN de manière définitive. L'accessibilité aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit en fait un éventuel outil utilisable en pratique clinique. Cependant, les études de pharmacogénétique peuvent être difficiles d'interprétation : en effet, elles ne mesurent pas l'activité globale de la voie en se focalisant le plus souvent sur un nombre restreint de gènes. De plus, la nomenclature non consensuelle rend la comparaison des observations très difficile. La standardisation d'un test pharmacogénétique est donc indispensable à l'applicabilité clinique des résultats(44).

La plupart des études de pharmacogénétique cherche à mettre en évidence des polymorphismes ou SNPs (single nucleotide polymorphism) pouvant modifier l'activité des gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme des médicaments.

Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) correspondent à la variation d'une seule paire de base sur une position spécifique du génome (**Figure 7**). Par opposition aux mutations, ces variations sont fréquentes (MAF >1%). Elles peuvent être silencieuses ou à l'origine des différences entre individus quant à la survenue d'une maladie ou à la réponse à des xénobiotiques ou autre agression extérieure. La plupart des SNPs sont localisés dans des régions non codantes (intron, exon non-codant, régions régulatrices) pouvant expliquer une différence de niveau d'expression de certains gènes. Les SNPs présents en régions codantes peuvent être responsables de mutations faux-sens ou non-

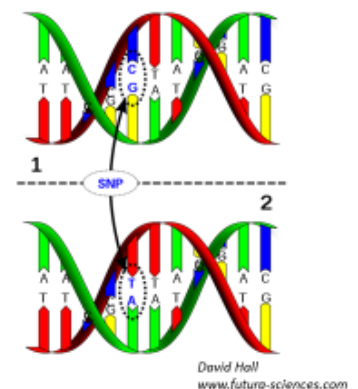


Figure7 : Représentation d'un polymorphisme selon D. Hall.

sens et modifier la structure de la protéine codée. Ils peuvent donc être à l'origine de la modification phénotypique des protéines : métaboliseur lent, ultra-métaboliseur... Bien que de multiples polymorphismes aient été décrits sur les gènes d'enzymes impliquées dans le

métabolisme des xénobiotiques, nous ne disposons pas d'outils fiables ou reproductibles pour prédire la survenue de toxicités, la réponse, l'efficacité ou la résistance aux anti-cancéreux.

La pharmacogénétique est un outil prometteur et de nombreuses études ont identifié des polymorphismes impliqués dans la survenue de toxicités, la survie ou la réponse aux différents cytotoxiques. Par exemple, la FDA (*Food Drug Administration*) recommande l'identification du génotype *28/*28 de l'*UGT1A1* qui est associé un risque très élevé de développer une neutropénie sévère, avant l'administration d'irinotécan à forte dose(45,46).

II. Objectif de l'étude

Le but de ce travail est d'évaluer l'intérêt d'un génotypage large des gènes des enzymes clés du métabolisme des chimiothérapies (« pharmacogènes ») sur la compréhension de la survenue de toxicités ou l'efficacité des patients traités pour un cancer du pancréas selon les recommandations ou les essais cliniques actuels en incluant des critères clinico-biologiques connus comme impactant la réponse.

III. Matériel et méthodes

1. Patients

Les patients ont été inclus, de manière prospective, de janvier 2015 à juillet 2016 de sein des services d'oncologie digestive de la Timone (AP-HM), de gastro-entérologie de l'Hôpital Nord (AP-HM), de l'Hôpital Européen, de l'Hôpital Saint-Joseph et de l'Hôpital Clairval à Marseille et du centre Antoine Lacassagne à Nice.

Les critères d'éligibilité étaient :

- >18ans
- Adénocarcinome du pancréas confirmé histologiquement quel que soit le stade
- Traitement par chimiothérapie

Tous les patients inclus ont reçu une information claire et loyale et ont signé un consentement écrit permettant d'effectuer des analyses génétiques à des fins de recherche.

Pour chaque patient étaient prélevés deux tubes EDTA de sang, conservés à 4°C jusqu'à extraction ou congelés à -20°C.

Les patients recevaient tous une chimiothérapie selon les protocoles nationaux validés (Thésaurus National de Cancérologie Digestive) ou les protocoles de recherche en cours.

2. Technique

o Extraction de l'ADN génomique et contrôle de la qualité

Après anonymisation des échantillons au sein du laboratoire UMR_S910 et recueil d'un consentement spécifique à l'analyse génétique constitutionnelle, l'extraction de l'ADN génomique a été faite de manière manuelle avec le kit d'extraction FlexiGene® (QIAGEN, Hilden, Allemagne) à partir de 5ml ou 2ml de sang. Tous les échantillons ont été dosés au NANODROP® pour évaluation par spectrométrie de la concentration et de la qualité de l'ADN (rapport 260/280 >1,7). Ils ont ensuite été dilués pour une normalisation à 60ng/µl avec du tampon FG3 (solution Tris-HCl 10 mM pH 8.5) et conservés à 4°C. Le dosage final a été fait par fluorométrie avec la technique QUBIT®.

Phase I enzymes
▪ CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2B7, CYP2B7P1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4Z1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP20A1, CYP21A2, CYP24A1, CYP26A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39A1, CYP46A1, CYP51A1
Phase II enzymes
▪ ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, ADH7, ALDH1A1, ALDH2, ALDH3A1, ALDH3A2, CHST1, CHST2, CHST3, CHST4, CHST5, CHST6, CHST7, CHST8, CHST9, CHST10, CHST11, CHST13, COMT, DPYD, FMO1, FMO2, FMO3, FMO4, FMO5, FMO6, GSTA1, GSTA2, GSTA3, GSTA4, GSTA5, GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5, GSTO1, GSTP1, GSTT1, GSTT2, GSTZ1, MAOA, MAOB, NAT1, NAT2, NNMT, NQO1, SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1, SULT1C1, SULT1C2, SULT1E1, SULT2A1, SULT2B1, SULT4A1, TPMT, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2A1, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B11, UGT2B15, UGT2B17, UGT2B28, UGT8
Transporters
▪ ABCB1, ABCB4, ABCB7, ABCB11, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCC6, ABCC8, ABCC9, ABCG1, ABCG2, ATP7A, ATP7B, SLCA13, SLC10A1, SLC10A2, SLC13A1, SLC15A1, SLC15A2, SLC16A1, SLC19A1, SLC22A1, SLC22A11, SLC22A12, SLC22A14, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A4, SLC22A5, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC28A1, SLC28A2, SLC28A3, SLC29A1, SLC29A2, SLC5A6, SLC6A6, SLC7A5, SLC7A7, SLC7A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1, SLCO3A1, SLCO4A1, SLCO5A1
Other
▪ ABP1, AHR, AKAP9, ALB, AOX1, ARNT, ARSA, CBR1, CBR3, CDA, CES2, CROT, DCK, EPHX1, EPHX2, FAAH, G6PD, HMGCR, HNMT, MAT1A, METTL1, NR1I2, NR1I3, NR3C1, ORM1, ORM2, PNMT, PON1, PON2, PON3, POR, PPAR, PPARG, PTGIS, RALBP1, RPL13, RXRA, SEC15L1, SERPINA7, SETD4, SPG7, TBXA1, TPSG1, TYMS, VKORC1, XDH
DMET: Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. Modified from [11].

Tableau 2 : Ensemble des gènes représentés par la puce DMET d'après Sissung *TM. et al.*

o Génotypage sur puce à ADN DMET :

La puce à ADN DMETTM (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporteur) d'AFFYMETRIX® est une puce commerciale permettant l'analyse de 1936 SNP sur 231 gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments(47) (**tableau 2**). Ces gènes codent pour des enzymes de phase I et II et des transporteurs impliqués dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des drogues (ADME).

Le principe de la puce DMET repose sur les étapes suivantes (**figure 8**):

- PCR multiplex initiale afin d'amplifier les régions d'intérêt et d'éliminer les biais éventuels engendrés par des pseudo-gènes (gain de spécificité).
- Préparation des sondes inversées « Molecular Inversion Probe »(MIP):
 - Hybridation des MIP
 - Ajout du nucléotide complémentaire
 - Ligation
 - Digestion à l'exonucléase et inversion
- Hybridation des sondes MIP sur puce.
- Coloration à la SAPE (streptavidine phycoerythrine)

- Révélation des puces par un scanner.

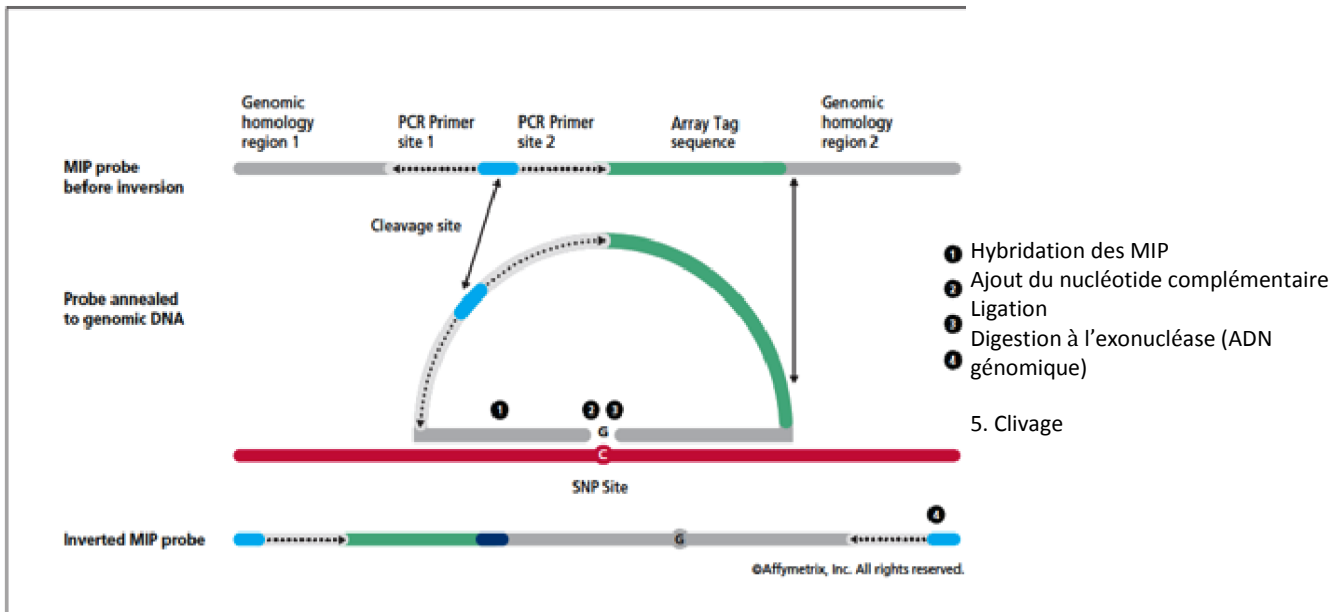


Figure 8 : Représentation des principales étapes d'utilisation de la puce DMET

3. Critères d'évaluation

o Evaluation globale des patients

5 critères clinico-biologiques ont été évalués :

- Le statut OMS
- L'âge
- La présence ou non d'une lymphopénie < 1G/L ou à 1,3G/L
- La présence d'une dénutrition sévère. La dénutrition était évaluée selon les critères de l'HAS (Haute Autorité de Santé). Nous avons considéré comme dénutris sévères les patients ayant savoir une perte de poids de plus de 15% en 6 mois ou de 10% en 1 mois et/ ou une albumine <25g/L pour les patients de plus de 70 ans ou <20g/l pour les patients de moins de 70 ans.
- Le statut enzymatique de la DPD et/ ou de la CDA.

o Evaluation des toxicités

La toxicité des cytotoxiques a été évaluée selon les critères NCI-CTC 4.0 au cours de la première ligne de chimiothérapie qu'elle soit adjuvante ou non. Ces critères ont été recueillis avant chaque nouveau cycle de chimiothérapie. Pour certains patients le dosage enzymatique de la DPD et de la CDA était disponible et a été enregistré.

Les patients ont été séparés par type de traitement et répartis en 5 sous-groupes en fonction du type de chimiothérapie:

- tout type de CT
- gemcitabine en monothérapie (protocole adjuvant ou palliatif),
- FOLFIRINOX associant : 5FU, Oxaliplatine et Irinotecan selon le protocole en rigueur,
- CT à base de 5FU, regroupant les patients sous FOLFIRINOX, 5FU seul, 5FU-Abraxane, FOLFOX (5FU + Oxaliplatine), FIRGEM (5FU +Irinotecan en alternance avec la Gem.).
- CT à base de gemcitabine regroupant les patients sous gemcitabine seule, gemcitabine + Abraxane, FIRGEM, GEMCis (gemcitabine +cisplatine).

Pour les patients traités par FIRGEM, protocole alternant 5FU+ irinotecan (FOLFIRI) et gemcitabine nous avons considérés les toxicités survenues sous gemcitabine dans le groupe « CT à base de gemcitabine » et celles survenues sous FOLFIRI dans le groupe « CT à base de 5FU ».

Pour chaque schéma de chimiothérapie, ont été comparées:

- toxicités hématologiques (TH): grade 0-1 versus grade 2-4 (TH \geq G2)
- toxicités digestives (TD) : grade 0-1 versus grade 2-4 (TD \geq G2)

o Evaluation de la réponse au traitement

La réponse tumorale était évaluée selon les critères RECIST 1.1 sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste réalisé selon les recommandations soit après 6 cycles de chimiothérapie. L'évaluation de la réponse au traitement a été faite chez les patients en 1ere ligne de chimiothérapie palliative. Ils pouvaient être métastatiques ou localement avancés non résécables, ceux en récidence après traitement à visé curative étaient inclus.

La survie globale (SG) évaluait la durée entre le diagnostic de la maladie et le décès. La survie globale en maladie métastatique (SGm) évaluait la durée entre le début de la maladie métastatique et le décès. La survie sans progression en maladie métastatique (SSPm) évaluait la durée entre le début de la maladie métastatique et la progression.

En fonction des génotypes nous avons étudié :

- La SG à 12 mois qui évaluait le nombre de patients vivants 12 mois après le diagnostic.
- La SSPm à 6 mois qui correspondait au nombre de patients ayant progressé dans les 6mois à partir du début de la maladie palliative.
- La SGm à 6 mois qui correspondait au nombre de patients vivants 6mois après le début de la maladie palliative.

L'évaluation de la SSPm et de la SGm avait pour but d'éviter un biais de confusion majeur dans l'évaluation de la survie entre patients opérés et non opérés.

Les patients étaient analysés dans 5 sous-groupes en fonction du traitement reçu en 1ere ligne métastatique :

- gemcitabine en monothérapie
- FOLFIRINOX
- CT à base de 5FU
- CT à base de gemcitabine

o Critères évalués

Nous avons étudié:

- L'impact du génotype sur la survenue de TH et TD \geq G2 pour l'ensemble des patients, puis par type de CT reçue : gemcitabine en monothérapie, FOLFIRINOX, chimiothérapie à base de 5FU, chimiothérapie à base de gemcitabine.
- L'impact du statut OMS, de la dénutrition, de l'âge, du sexe, de la lymphopénie au diagnostic, du dosage de l'activité enzymatique de la DPD et de la CDA sur la survenue de TH \geq G2 et TD \geq G2, la SG, la SSPm et SGm.
- L'impact du génotype sur la SG à 12 mois, SSPm à 6 mois et la SGm à 6mois dans l'ensemble de la population en 1ere ligne de CT palliative puis par type de CT reçue :

gemcitabine en monothérapie, FOLFIRINOX, CT à base de gemcitabine, CT à base de 5FU.

4. Analyses statistiques

L'analyse des TH \geq G2, TD \geq G2, de la SG à 12 mois, la SSPm à 6 mois et le SGm à 6 mois en fonction des SNPs a été faite avec le logiciel « SNP assoc. » (R package). Les SNPs avec une MAF < 0,01%, les SNPs monomorphes, ceux portant sur le chromosome X et les CNV (*Copy Number Variant*) ont été exclus de l'analyse. Les SNPs ne respectant pas la loi d'Hardy-Weinberg (HWE) ont été exclus. Un test de chi 2 a été réalisé pour les études d'association des données cliniques. Un test de Fisher exact a été réalisé pour l'étude d'association entre SNPs et données cliniques. Le calcul des Odd ratios (OR) et intervalles de confiance a été réalisé selon la méthode de Woolf. Les études de survie ont été faites selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les SNPs étaient considérés comme significativement associés à la survenue de TH, TD, à la SG 12mois, SSP 6 mois ou la SG 6 mois si $p < 0,05$ dans 1 des 3 modèles mathématiques : « récessif », « dominant » ou « log-additive » testant respectivement : « H1 vs HZ + H2 » ; « H2 vs HZ + H1 » ; « H1 > HZ > H2 ».

Dans ce travail nous parlerons :

- De « patients H1 » lorsque les patients sont homozygotes sur l'allèle majeur
- De « patients HZ » lorsqu'ils sont hétérozygotes
- Et de « patients H2 » pour les patients homozygotes sur l'allèle mineur
- « A » désigne l'allèle majeur
- « a » désigne l'allèle mineur.

Tous les SNPs significativement associés à l'un des critères ont été recherchés dans les bases de données OMIM, dbSNP et pharmGKB.

IV. Résultats

1. Patients

A. Toxicités :

Quatre-vingt-quinze patients ont été inclus dans les analyses évaluant la survenue de toxicités. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le **tableau 2**. Les patients étaient majoritairement des hommes (60/95), l'âge médian au diagnostic était de 64 ans. 35 (36,5%) patients ont été traités par gemcitabine en monothérapie, 40 par FOLFIRINOX (42,1%), 55 par CT à base de 5FU (57,9%) et 46 par CT à base de gemcitabine (48,4%). Respectivement 40 et 18 patients ont présenté des TH \geq G2 et TD \geq G2. Les patients étaient en bon état général au diagnostic (86,3% stade OMS 0-1), 25 étaient opérables, 24 localement avancés et 46 métastatiques. Pour 53 d'entre eux, les données quant à l'état nutritionnel étaient disponibles et 24 présentaient une dénutrition sévère. Respectivement, 19 et 14 des 52 patients pour lesquels le taux de lymphocytes sanguins était disponible dans le dossier clinique au diagnostic avaient une lymphopénie < 1,3G/L ou <1G/L. Le statut enzymatique pour la DPD était disponible chez 23 patients et 21 patients pour la CDA. 9 patients étaient déficitaires en DPD et 2 en CDA.

		Nombre N=95	%	Données manquantes
Age au diagnostic				
	Médiane : 64 ans			
	>70ans	30	31,6%	–
Sexe				
	H	60	63,2%	–
	F	35	36,8%	–
Type de CT				
gemcitabine monothérapie		35	36,8%	–
	gemcitabine Adjuvant	17		–
	gemcitabine palliatif	18		–
FOLFIRINOX		40	42,1%	
CT à base de 5FU		55	57,9%	
	FOLFIRINOX	40		–

	5FU	5		–
	5FU-Abraxane	3		–
	FOLFOX	1		–
	FIRGEM	6		–
CT à base de gemcitabine		46	48,4%	–
	gemcitabine monothérapie	35		–
	Gem-cis	1		–
	Gem- Abraxane	4		–
	FIRGEM	6		–
TH≥G2		40	42,1%	–
TD≥G2		18	18,9%	–
Stade de la maladie au diagnostic				–
	Opérable	25	26,3%	–
	Localement avancé	24	25,3%	–
	Métastatique	46	48,4%	–
Statut OMS				–
	0-1	82	86,3%	–
	2	12	12,6%	–
	3	1	1,1%	–
Dénutrition sévère		24	45,3% (24/53)	29
Lymphopénie				43
	< 1,3G/L	19	36,5% (19/52)	
	< 1G/L	14	26,9% (14/52)	
Déficit en DPD		9	39,1% (9/23)	63
Déficit en CDA		2	9,5% (2/21)	72

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans l'évaluation des toxicités

B. Réponse au traitement

Soixante-dix-huit patients ont été inclus dans les analyses visant à évaluer les critères pouvant modifier la réponse au traitement. Tous étaient en 1ère ligne de chimiothérapie palliative (localement avancé non opérable ou métastatique). La médiane d'âge était de 65 ans et 32% des patients avaient plus de 70 ans au début de la maladie palliative. 20 patients étaient

traités par gemcitabine en monothérapie, 40 par FOLFIRINOX, 53 par CT à base de 5FU et 31 par CT à base de gemcitabine. 20 patients avaient été opérés au diagnostic avant de récidiver (tableau 3).

		Nombre N=78	%	Données manquantes
Age au diagnostic				
	Médiane : 65 ans			
	>70ans	25	32,05%	–
Sexe				
	H	49	62,8%	–
	F	29	37,2%	–
Type de CT en 1ere ligne métastatique				
gemcitabine monothérapie		20	25,6%	–
FOLFIRINOX		40	51,3%	
CT à base de 5FU		53	67,9%	
	FOLFIRINOX	40		–
	5FU	1		–
	5FU-Abraxane	2		–
	FOLFOX	2		–
	FOLFIRI	2		
	FIRGEM	6		–
CT à base de gemcitabine		31	39,7%	–
	gemcitabine monothérapie	20		–
	gem-cis	2		–
	gem- Abraxane	3		–
	FIRGEM	6		–
Opéré	oui	20	25,6%	–
	non	58	74,4%	–
LA		17	21,8%	
Métastatiques d’emblée		41	52,6%	
Localisation des métastases				
	Hépatique	37	47,4%	
	Pulmonaire	10	12,8%	

	Péritonéale	19	24,3%	
	Osseuse	3	3,8%	
	autres	12	15,4%	
Dénutrition sévère		20	42,5% (20/47)	31
Lymphopénie				32
	< 1,3G/L	17	36,9% (17/46)	
	< 1G/L	14	30,4% (14/46)	

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'évaluation de la réponse au traitement

2. Etude d'association

Une recherche, préalable, sur la base de données pharmGKB (www.pharmgkb.org), a permis de sélectionner 209 SNPs sur 70 gènes différents, ayant un impact sur le métabolisme du 5FU, de l'irinotecan, de l'oxaliplatine et de la gemcitabine. La plupart des 209 SNPs sont présents sur la puce DMET.

Le **tableau 4** résume l'ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicité, à la SG à 12 mois, à la SGm à 6 mois et à la SSPm à 6 mois.

A. Toxicités hématologiques

✓ Critères cliniques

Le sexe ($p=0,16$), le statut OMS ($p=0,737$), la dénutrition sévère ($p=0,3$), l'âge > 70ans ($p=0,29$), la lymphopénie <1,3 G/L ou < 1G/L ($p=0,894$ et $p=0,102$) l'activité enzymatique de la DPD ($p=0,102$) ou de la CDA ($p=0,194$) n'étaient pas associés à la survenue de TH \geq G2 chez l'ensemble des patients.

✓ Génotype

Treize SNPs étaient retrouvés significativement associés à la survenue d'une TH \geq G2 dans l'ensemble de la population.

Les « patients H1 » sur les rs13331798 (OR=2,4 ; IC95[1,08-5,36] ; $p=0,029$), rs2738792 (OR=3,76 ; IC95[1,39-10,15] ; $p=0,048$), rs113584 (OR=3,29 ; IC95[1,41-7,71] ; $p=0,004$), rs1058164 (OR=4,82 ; IC95[1,78-13,04] ; $p=0,003$), rs1881668 (OR=3,84 ; IC95[1,73-8,52] ;

p=0,035), rs272893 (OR=4,20 ; IC95[1,84-9,59] ; p=0,042), rs272879 et rs274558 (OR=4,11 ; IC95[1,83-9,23] ; p=0,026) semblaient significativement faire plus de TH \geq G2.

Les « patients H2 » sur les rs1695 (OR=0,06 ; IC95[0,01-0,49] ; p=0,033), rs3869579 (OR=0,13 ; IC95[0,04-0,46] ; p=0,017), rs506008 (OR=0,09 ; IC95[0,01-0,72] ; p=0,043) et rs668871 (OR=0,32 ; IC95[0,11-0,87] ; p=0,017) semblaient faire moins de TH \geq G2.

Etre porteur de l'allèle majeur sur le rs7975 (OR=2,56 ; IC95[1,37-4,79] ; p=0,020) semblait associé à la survenue de plus de TH \geq G2.

B. Toxicités digestives

✓ Critères cliniques

Aucun critère clinique n'étaient significativement associé à la survenue de TD \geq G2.

✓ Génotypes

Quinze SNPs étaient associés de manière significative à la survenue d'une TD. Dix SNPs portent sur des gènes de transporteurs : ABCC2, ABCC4, SLC7A7, SLCO3A1, SLC22A1 et ABCB1.

Les « patients H1 » sur les rs2274406 (OR=0,20 ; IC95[0,04-0,95], p=0,012), rs11211402 (OR=0,26 ; IC95[0,09-0,77], p=0,025), et rs7483 (OR=0,25 ; IC95[0,08-0,77], p=0,026) faisaient moins de TD alors que les « patients H2 » sur les rs717620 (OR=16,50 ; IC95[1,60-170,2], p=0,012), rs4646523 (OR=15,86 ; IC95[1,54-163,6], p=0,035), rs6771233 (OR=6,08 ; IC95[1,53-24,22], p=0,002), rs6774801 (OR=5 ; IC95[1,32-19], p=0,004), rs628031 (OR=6,55 ; IC95[1,79-23,95], p=0,008) et les « patients H1 » sur le rs8018462 (OR=3,19 ; IC95[1,07-9,52], p=0,035) faisaient plus de TD \geq G2. Pour 4 SNPs, la présence de l'allèle majeur était associé à la survenue de TD \geq G2 plus fréquentes : rs2190748 (OR=2,45 ; IC95[1,04-5,74], p=0,035), rs2235013 (OR=2,28 ; IC95[1,02-5,08], p=0,035), rs1128503 (OR=2,81 ; IC95[1,15-6,89], p=0,034) et rs10276036 (OR=2,90 ; IC95[1,19-7,07], p=0,036) et à la survenue de TD \geq G2 moins fréquentes sur les rs8133052 (OR=0,47 ; IC95[0,22-0,99], p=0,049) et rs683369 (OR=0,31 ; IC95[0,13-0,75], p=0,005).

C. Survie globale

✓ Critères cliniques

La médiane de survie globale était de 27,73 mois (figure 9). Le sexe, le statut OMS, la dénutrition sévère et l'âge supérieur à 70 ans n'était pas associé à la SG. La médiane de survie des patients sous gemcitabine était de 22 mois et de 28 mois pour les patients sous FOLFIRINOX.

La survenue de TD \geq G2 ou de TH \geq G2 n'était pas associée à la survie quelle que soit le type de chimiothérapie reçue.

Les patients avec une tumeur en place avaient une SG significativement moins bonne que les patients ayant été opérés 27,73 contre 17,05 mois ($p = 0,001$). La lymphopénie $< 1,3$ G/L et < 1 G/L était significativement associée à un mauvais pronostic respectivement : 14,03 mois contre 27,73 mois ($p=0,016$) et 10,41 contre 21,58 mois ($p=0,003$) (figure 10).

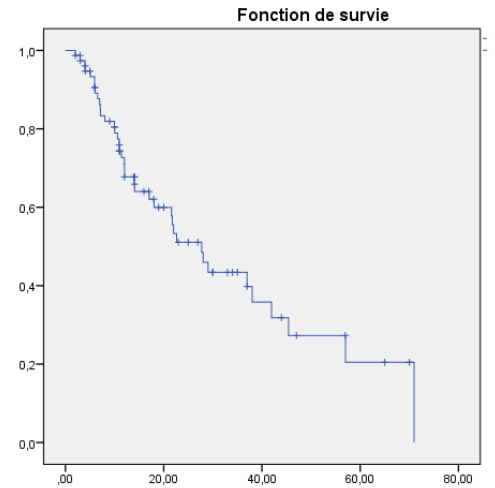


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale de la population d'étude.

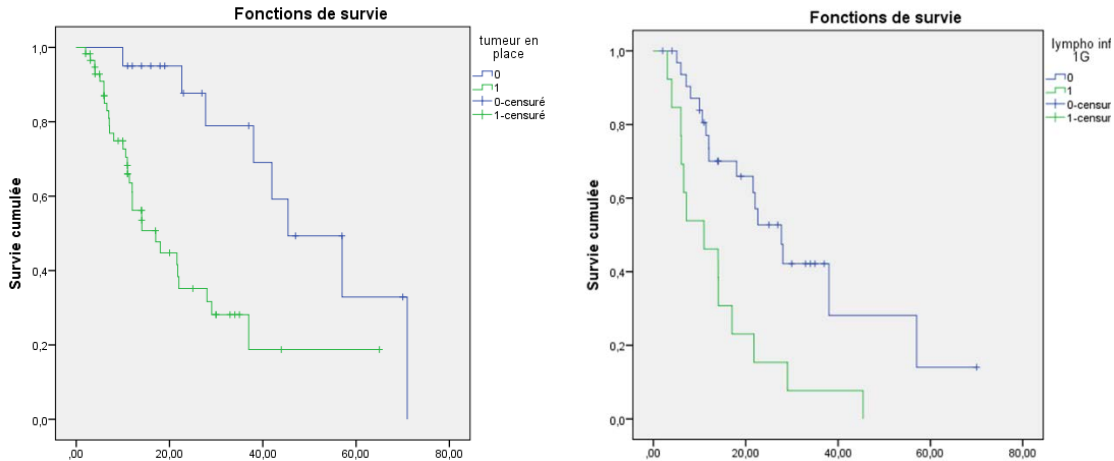


Figure 10 : courbes de Kaplan-Meier représentant (à droite) la survie globale de la population d'étude en fonction du statut opératoire et (à gauche) de la présence ou non d'une lymphopénie sévère < 1 G/L

✓ Génotype

Deux SNPs portant sur le gène *CHST3* étaient significativement associés à la SG à 12 mois quel que soit le type de chimiothérapie utilisée.

Pour chacun d'entre eux les « patients H2 » semblaient avoir à une moins bonne SG à 12 mois. Pour le rs4148945 tous les « patients H2 » étaient décédés à 12 mois (7vs 0 ; p=0,002). L'OR du rs7072219 était à 1,18 (IC95[1,09-9,23] ; p=0,03).

D. Survie métastatique

✓ Critères cliniques

La durée de survie médiane des patients en maladie métastatique était de 18,087 mois tous types de CT confondus, de 14,082 mois pour les patients sous gemcitabine seule en 1ere ligne métastatique et de 21,58 mois pour les patients traités par FOLFIRINOX. Le sexe, le statut OMS, la dénutrition sévère, la lymphopénie, l'âge > 70ans et le fait d'avoir une tumeur en place ou non n'étaient pas associés à la survie en maladie métastatique.

✓ Génotype

Six SNPs étaient significativement associés à la SG 6 à mois. Pour les 2 SNPs portant sur le gène du *CYP2D6*, être porteur de l'allèle majeur était associé à une moins bonne SG à 6 mois : rs16947, OR=2,56 (IC95[1,18-5,35] ; p=0,07) et rs1080983, OR=2,54 (IC95[1,14-5,64] ; p=0,03). Les « patients H1 » sur les rs2276299 et rs2291075, avaient, eux aussi, une moins bonne SGm à 6 mois : OR=3,81 (IC95[1,01-14,43] ; p=0,04) et OR=3,48 (IC95[1,26-9,59], p=0,005) respectivement.

Les « patients H1 » sur le rs9833097 (OR=0,27, IC95[0,09-0,88] ; p=0,03) tout comme ceux porteur de l'allèle majeur sur le rs2190748 (OR=0,46, IC95[0,23-0,94] ; p=0,04), semblaient avoir une meilleure SG à 6 mois.

E. Survie sans progression en maladie métastatique

✓ Critères cliniques

La durée médiane de progression des patients en maladie métastatique était de 9,99 mois, de 5,97 mois pour les patients traités par gemcitabine en 1ere ligne métastatique et 11,008 mois pour les patients sous FOLFIRINOX. Aucun critère clinique n'était associé à la SSPm.

✓ Génotype

Neuf SNPs étaient associés à la SSPm à 6 mois quelle que soit la chimiothérapie utilisée en 1ere ligne de traitement. Les « patients H1 » sur les rs305968 (OR=3,03, IC95[1,15-7,95], p=0,04),

rs9381468 (OR=3,06, IC95[1,02-9,17] ; p=0,04), rs1060896 (OR=3,05, IC95[1,10-8,44] ; p=0,03), rs2306283 (OR=3,18, IC95[1,22-8,24] ; p=0,01), rs2291075 (OR=2,86, IC95[1,11-7,36] ; p=0,04) et les « patients H2 » sur le rs2066534 (OR =11,24, IC95[1,26-96,92] ; p=0,02) semblaient avoir une moins bonne SSPm à 6 mois. Pour le rs2066534 tous les « patients H2 » (n=3) étaient décédés à 6 mois.

	Gène	SNP	K*	Position	Allèle	p	MAF **	HWE ***	Données man-quantés	OR H1	IC95 % inf	IC95 % sup	OR H2	IC95 % inf	IC95 % sup	OR A	IC95 % inf	IC95 % sup
TH																		
	GSTP1	rs1695	11	67352689	A/G	0,033	72.1	0,44	0				0,06	0,01	0,49	2,83	1,50	5,35
	GSTZ1	rs7975	14	77793207	G/A	0,020	72.6	1	0							2,56	1,37	4,79
	QPRT	rs13331798	16	29747291	T/G	0,029	80	1,00	0,00	2,4	1,08	5,36	0,30	0,10	0,96	2,48	1,33	4,65
	CHST5	rs2738792	16	75565284	C/T	0,048	88.4	1,00	0,00	3,76	1,39	10,15				5,25	2,12	13,02
	CYP2A7	rs3869579	19	41383799	C/T	0,017	53.2	1,00	1.1				0,13	0,04	0,46	2,48	1,39	4,44
	GSTM4	rs506008	1	110201699	C/T	0,043	81.6	0,18	0,00				0,09	0,01	0,72			
	CYP2D6	rs1135840	22	42522613	C/G	0,004	56.3	0,14	0,00	3,29	1,41	7,71	0,34	0,13	0,90	2,63	1,47	4,70
	CYP2D6	rs1058164	22	42525132	C/G	0,003	50.6	0,67	9.5	4,82	1,78	13,04	0,31	0,12	0,82	2,96	1,62	5,40
	SULT1E1	rs1881668	4	70725456	G/C	0,035	70	0,62	0,00	3,84	1,73	8,52				4,79	2,50	9,20
	SLC22A4	rs272893	5	131663062	C/T	0,042	67.2	0,81	2.1	4,20	1,84	9,59	0,09	0,02	0,41	4,18	2,26	7,76
	SLC22A4	rs272879	5	131670546	G/C	0,026	66.7	0,64	2.1	4,11	1,83	9,23				4,98	2,59	9,58
	SLC22A5	rs274558	5	131721174	A/G	0,026	66.7	0,64	2.1	4,11	1,83	9,23				4,98	2,59	9,58
	SLC22A3	rs668871	6	160769811	T/C	0,017	51.1	0,68	3.2				0,32	0,11	0,87			
TD																		
	ABCC2	rs717620	10	101542578	C/T	0,012	80.5	0,75	0				16,50	1,60	170,2			
	ABCC4	rs2274406	13	95858996	G/A	0,012	62.1	0,13	0	0,20	0,04	0,95				0,41	0,19	0,86
	SLC7A7	rs8018462	14	23282110	C/T	0,035	52.1	0,84	0	3,19	1,07	9,52				2,59	1,16	5,78
	SLCO3A1	rs2190748	15	92685078	G/A	0,035	60.5	0,20	0							2,45	1,04	5,74
	CYP4F8	rs4646523	19	15726487	T/G	0,035	71.7	0,12	3.2				15,86	1,54	163,6			
	CYP4A11	rs11211402	1	47392054	A/G	0,025	82.6	0,73	0	0,26	0,09	0,77				0,34	0,15	0,80
	GSTM3	rs7483	1	110279701	G/A	0,026	75.8	1,00	0	0,25	0,08	0,77				0,37	0,17	0,81
	CBR3	rs8133052	21	37507501	G/A	0,049	59.5	0,83	0							0,47	0,22	0,99
	CYP8B1	rs6771233	3	42922697	C/A	0,002	66.8	1,00	0				6,08	1,53	24,22	0,56	0,26	1,20
	CYP8B1	rs6774801	3	42923776	C/A	0,004	65.8	1,00	0				5,00	1,32	19,00	0,60	0,28	1,27
	SLC22A1	rs683369	6	160551204	C/G	0,005	84.4	0,46	2.1							0,31	0,13	0,75
	SLC22A1	rs628031	6	160560845	G/A	0,008	66.8	0,49	0				6,55	1,79	23,95	0,42	0,20	0,89
	ABCB1	rs2235013	7	87178626	A/G	0,035	54.7	0,54	0							2,28	1,02	5,08
	ABCB1	rs1128503	7	87179601	C/T	0,034	62.1	0,26	8.4							2,81	1,15	6,89
	ABCB1	rs10276036	7	87180198	A/G	0,036	61.1	0,28	0							2,90	1,19	7,07
SG 12 mois																		
	CHST3	rs4148945	10	73769590	C/T	0,01	57.9	1	0				NA					
	CHST3	rs7072219	10	73770355	A/C	0,03	99.5	1	0				3,18	1,09	9,23	0,46	0,24	0,88

SGm																
à 6																
mois																
CYP2D6	rs16947	22	42523943	C/T	0,04	61.6	0,2	0					2,56	1,18	_	5,55
CYP2D6	rs1080983	22	42528568	G/A	0,03	63.3	0,37	1.1					2,54	1,14	_	5,64
PPARG	rs9833097	3	12478817	G/A	0,03	89.5	0,26	0	0,27	0,09	_	0,88	0,32	0,12	_	0,9
SLC22A8	rs2276299	11	62766431	T/A	0,04	84.2	1	0	3,81	1,01	_	14,43	3,58	1,02	_	12,64
SLCO1B1	rs2291075	12	21331625	C/T	0,005	62.1	0,52	0	3,48	1,26	_	9,59	2,69	1,21	_	5,95
SLCO3A1	rs2190748	15	92685078	G/A	0,03	60.5	0,2	0					0,46	0,23	_	0,94

SSPm																
à 6																
mois																
CA5P	rs11859842	16	29661217	A/G	0,05	59.2	0,83	3.2	0,33	0,11	_	0,95	0,46	0,24	_	0,89
CYP2F1	rs305968	19	41622189	G/A	0,04	75.3	0,58	0	3,03	1,15	_	7,95	2,9	1,27	_	6,63
CYP4F2	rs2074900	19	15996820	C/T	0,02	74.2	0,42	0				11,04	1,26	_	96,92	
FMO3	rs2066534	1	171077372	C/G	0,01	84.7	0,45	0	0,29	0,1	_	0,79				
SLC25A27	rs9381468	6	46625274	T/C	0,04	52.7	0,21	4.2	3,06	1,02	_	9,17				
SLC28A2	rs1060896	15	45554267	A/C	0,03	58.9	0,83	0	3,05	1,1	_	8,44				
SLCO1B1	rs2306283	12	21329738	A/G	0,01	59.5	0,3	0	3,18	1,22	_	8,24	2,33	1,17	_	4,64
SLCO1B1	rs2291075	12	21331625	C/T	0,04	62.1	0,52	0	2,86	1,11	_	7,36	2,53	1,25	_	5,14
SLCO3A1	rs960440	15	92698643	C/G	0,04	84.2	0,24	0					2,85	1,08	_	7,51

*K: Chromosome

**MAF: fréquence de l'allèle mineur

*** HWE: loi de hardy-weinberg si $p < 0,05$, la variation est considérée en déséquilibre de liaison

#OR H1: Odd ratio évaluant les homozygotes sur l'allèle majeur (« AA ») vs hétérozygotes (« Aa ») + homozygotes sur l'allèle mineur (« aa »)

OR H2: Odd ratio évaluant « aa » vs « Aa » + « AA »

OR A: Odd ratio évaluant l'allèle majeure « A » vs l'allèle mineur « a »

Tableau 4 : Ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicité ou à la réponse au traitement quelle que soit le type de chimiothérapie prescrite

3. Gemcitabine en monothérapie

Le **tableau 5** résume l'ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de TH ou de TD \geq G2 sous gemcitabine en monothérapie quel que soit le stade de la maladie ainsi que ceux significativement associés à la SG à 12mois, SGm à 6mois et la SSPm à 6mois chez les patients ayant reçus de la gemcitabine en monothérapie en 1ere ligne métastatique.

A. Toxicités hématologiques

- ✓ Critères cliniques

Trente-cinq patients étaient traités par gemcitabine en monothérapie, 17 en adjuvant et 18 en palliatif. Respectivement 8 et 9 patients ont présenté une TH \geq G2 soit au total 17 des 35 patients.

Le fait d'avoir une dénutrition sévère était significativement associé à la survenue de TH \geq G2 ($p=0,018$).

L'âge > 70 ans ($p=0,130$), le sexe ($p=0,064$), la lymphopénie ($p=0,182$), le fait d'avoir un déficit en DPD ($p=0,106$) ou en CDA ($p=0,292$) n'étaient pas associés à la survenue d'une TH.

✓ Génotype

Dix SNPs étaient significativement associés à la survenue d'une TH \geq G2 : 6 sur le gène *CHST3*, 1 sur *CYP26A1*, 1 sur *MAT1A*, 1 sur *PON3* et 1 sur *SULT1C4*.

Etre homozygote sur l'allèle majeur (« patients H1 ») semblait protecteur de la survenue de TH \geq G2 pour les rs4148945 (OR= 0,21 ; IC95[0,05-0,93]), rs4148949 (OR=0,17 ; IC95[0,04-0,81]), rs2229104 (OR=0,19 ; IC95[0,04-0,81]) et rs9285726 (OR=0,21 ; IC95[0,05-0,88]). Les « patients H1 » sur le rs41448951 (OR=4,77 ; IC95[1,14-19,98]) et les « patients H2 » sur les rs4148944 (OR=5,11 ; IC95[1,18-22,16]) ; rs1871450 (OR=5,72 ; IC95[1,31-25,05]), rs731027 (OR=4,80 ; IC95[1,15-20,09]) semblaient présenter significativement plus de TH \geq G2 . Pour les rs13226149 (OR=3,34 ; IC95[1,22-9,18]) et rs4149430 (OR=0,32 ; IC95[0,11-0,92]) la survenue ou non de TH sévère était associée à la présence de l'allèle majeur.

B. Toxicités digestives

Deux patients sous gemcitabine en monothérapie ont présenté des toxicités digestives. Aucun critère clinique n'était associé à la survenue de TD \geq G2.

C. Survie globale à 12 mois

Deux SNPs étaient significativement associés à la SG à 12 mois chez les patients ayant reçu de la gemcitabine en 1ere ligne métastatique. Etre « H1 » semblait être associé à une moins bonne SG à 12 mois pour le rs8104361 sur le gène *CYP4F11* (OR=15 ; IC95[1,65-136,18] ; $p=0,02$) et le rs260283 sur le gène *ADH5* (OR=18,33 ; IC95[1,51-222,89] ; $p=0,02$).

D. Survie globale en maladie métastatique à 6 mois

Quatre SNPs étaient significativement associés à la SGm à 6 mois chez les patients sous gemcitabine en 1ere ligne métastatique. Les « patients H1 » sur les rs2223477 (OR=14,67, IC95[1,16-185,24] ; p=0,03), rs1051266 (OR=12, IC95[1,25-115,37] ; p=0,005) et rs7667029 (OR=26, IC95[1,84-367,71] ; p=0,01) étaient associés à une moins bonne SG à 6 mois. Les « patients H1 » sur le rs316003 (OR=0,08, IC95[0,01-0,80] ; p=0,02) semblaient avoir une meilleure SG à 6 mois

E. Survie sans progression en maladie métastatique à 6 mois

Six SNPs étaient associés à la SSPm à 6 mois chez les patients traités par gemcitabine seul en 1ere ligne métastatique. Les « patients H1 » sur les rs960440 et rs2283458 portant sur le gène *SLCO3A1*, semblaient avoir une moins bonne SSPm à 6 mois avec respectivement des OR=9,33 (IC95[1,19-72,99] ; p=0,03) et OR=13,50 (IC95[1,20-152,22] ; p=0,03) tout comme les patients porteur de l'allèle majeur sur le rs2835286 (OR=6, IC95[1,08-33,28] ; p=0,04).

Les « patients H1 » sur les rs2190748 (OR=0,05, IC95[0,004-0,56]) et rs11770903 (OR=0,07, IC95[0,01-0,84] ; p=0,02) et porteurs de l'allèle majeur sur le rs757110 (OR=0,22, IC95[0,06-0,86] ; p=0,04) semblaient avoir une meilleur SSPm à 6mois.

	Gène	SNP	K*	Position	Allele	P	MAF**	HWE***	Données manquantes	OR H1	IC95% inf	IC95% sup	OR H2	IC95% inf	IC95% sup	OR A	IC95% inf	IC95% sup
TH																		
	CHST3	rs4148944	10	73769543	G/A	0,0292.1	1,00	0					5,11	1,18	_ 22,16	0,21	0,06	_ 0,72
	CHST3	rs4148945	10	73769590	C/T	0,0357.9	1,00	0		0,21	0,05	_ 0,93				0,32	0,11	_ 0,92
	CHST3	rs4148949	10	73770651	C/T	0,0253.8	0,83	2.1		0,17	0,04	_ 0,81				0,32	0,11	_ 0,9
	CHST3	rs4148951	10	73771784	G/A	0,0399.5	1,00	1.1		4,77	1,14	_ 19,98						
	CHST3	rs1871450	10	73772014	G/A	0,0257.4	1,00	1.1					5,72	1,31	_ 25,05	0,29	0,1	_ 0,87
	CHST3	rs731027	10	73772336	T/C	0,0356.5	1,00	2.1					4,8	1,15	_ 20,09	0,27	0,08	_ 0,87
	CYP26A1	rs2229104	10	94836881	C/G	0,0295.8	1,00	0		0,19	0,04	_ 0,84				0,24	0,08	_ 0,75
	MAT1A	rs9285726	10	82035150	A/T	0,0372.8	0,44	5.3		0,21	0,05	_ 0,88				0,31	0,11	_ 0,89
	PON3	rs132261497	95025600	C/T	0,0473.7	0,59	0									3,34	1,22	_ 9,18
	SULT1C4	rs4149430	2	108994311	C/T	0,0499.5	1,00	3.2								0,32	0,11	_ 0,92
TD																		
SG																		
12																		
mois																		
	CYP4F11	rs8104361	19	16034714	C/T	0,0275.3	0,79	0		15	1,65	_ 136,18				7	1,3	_ 37,71
	ADH5	rs2602836	4	100014805	C/T	0,0260	1,00	0		18,33	1,51	_ 222,89				5,12	1,15	_ 22,73
SGm																		
à 6																		
mois																		
	FMO4	rs2223477	1	171308832	A/G	0,0363.8	0,66	1.1		14,67	1,16	_ 185,24						

SLC19A1	rs1051266	21	46957794	G/A	0,0056.9	0,53	1.1	12	1,25	_ 115,37	5,77	1,06	_ 31,27
SLC22A2	rs316003	6	160645832A/G		0,0278.9	0,12	0	0,08	0,01	_ 0,8	0,11	0,02	_ 0,68
UGT2B7	rs7662029	4	69961912	A/G	0,0155.3	0,30	0	26	1,84	_ 367,71	10,56	1,9	_ 58,53
SSPm à 6 mois													
ABCC8	rs757110	11	17418477	T/G	0,0460.5	0,20	0				0,22	0,06	_ 0,86
CBR3	rs2835286	21	37518362	G/A	0,0478.7	1,00	1.1				6	1,08	_ 33,28
PON3	rs117709037	95026327	T/C	0,0274.7	0,79	0	0,07	0,01	_ 0,84				
SLCO3A1	rs2190748	15	92685078	G/A	0,0160.5	0,20	0	0,05	0,004	_ 0,56	0,1	0,02	_ 0,44
SLCO3A1	rs2283458	15	92689112	G/A	0,0366.8	0,25	0	9,33	1,19	_ 72,99	7,43	1,78	_ 31,04
SLC O3A1	rs960440	15	92698643	C/G	0,0384.2	0,24	0	13,5	1,2	_ 152,22	15,55	1,73	_ 139,66

*K: Chromosome

**MAF: fréquence de l'allèle mineur

*** HWE: loi de hardy-weindeberg si $p < 0,05$, la variation est considérée en déséquilibre de liaison

#OR H1: Odd ratio évaluant les homozygotes sur l'allèle majeur (« AA ») vs hétérozygotes (« Aa ») + homozygotes sur l'allèle mineur (« aa »)

OR H2: Odd ratio évaluant « aa » vs « Aa » + « AA »

OR A: Odd ratio évaluant l'allèle majeure « A » vs l'allèle mineur « a »

Tableau 5:

Ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicités et à la survie sous Gemcitabine en monothérapie.

4. FOLFIRINOX

Le **tableau 6** résume l'ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de TH ou de $TD \geq G2$ sous FOLFIRINOX quel que soit le stade de la maladie ainsi que ceux significativement associés à la SG à 12mois, SGm à 6mois et la SSPm à 6mois chez les patients ayant reçus du FOLFIRINOX en 1ere ligne métastatique.

A. Toxicités hématologiques

✓ Critères cliniques

Quarante patients étaient traités par FOLFIRINOX et 17 ont présenté une $TH \geq G2$. Aucun critère clinique n'était significativement associé à la survenue de $TH \geq G2$ mais il existait une tendance pour le statut OMS ($p=0,055$).

✓ Génotype

Cinq SNPs étaient significativement associés à la survenue d'une $TH \geq G2$. Pour le rs2277448 sur *ATP7B* l'allèle majeur semblait protecteur (OR=0,38 ; IC95 [0,14-0,98]).

La survenue de TH \geq G2 semblait être plus importante pour les « patients H1 » sur le rs2072200 (OR=7,50 ; IC95 [1,40-40,18]) et les « patients H2 » sur les rs1736565 (OR=4,90 ; IC95 [1,04-23,04]) et rs6242269 (OR=9,58 ; IC95 [1,002-91,62]).

Les patients H1 sur le rs1056836 (OR=0,13 ; IC95[0,012-0,71] ; p=0,01) semblaient faire moins de TH \geq G2.

B. Toxicités digestives

✓ Critères cliniques

Aucun critère clinique n'était associé à la survenue d'une TD \geq G2 et 12 des 40 patients ont présenté une TD sévère.

✓ Génotype

Quatorze SNPs étaient significativement associés à la survenue de TD.

Les « patients H1 » sur les rs6783962 (OR= 4,44 ; IC95[1,06-18,67]), rs1056836 (OR= 4,40 ; IC95[1,05-18,36]), rs1805059 (OR=8,67 ; IC95[1,67-44,94]), rs2281677 (OR=6,19 ; IC95[1,18-32,46]) et rs1402467 (OR=4,40 ; IC95[1,05-18,36]) et les patients « H2 » sur les rs6771233 (OR=6,75 ; IC95[1,04- 43,88]) et rs11731028 (OR=6,19 ; IC95[1,18-32,46]) semblaient présenter plus de TD \geq G2. Pour les rs2274406, rs1044317, rs8192879, rs7483, rs17708472, l'allèle majeur semblait être plutôt protecteur avec des OR de 0,11 à 0,23.

C. Survie globale à 12 mois

Seul le rs2287622 sur *ABCB11* (P=0,01) était associé à SG à 12 mois chez les patients ayant reçu du FOLFIRINOX en 1ere ligne métastatique : les 4 « patients H1 » étaient vivants à 12 mois.

D. Survie globale en maladie métastatique à 6mois

Sept SNPs étaient significativement associés à la SGM à 6mois chez les patients traités par FOLFIRINOX en 1ere ligne métastatique.

Les « patients H1 » sur le rs2306283 (OR=23, IC95[2,48-213,71], p=0,005), les « patients H2 » sur le rs1783811 (OR=24, IC95[2,21-261,17], p=0,04) et ceux porteurs de l'allèle majeur sur le rs2291075 (OR=4,12, IC95[1,08-15,67] ; p=0,0114) semblaient avoir à une moins bonne SGM

à 6 mois. Les patients porteurs de l'allèle majeur sur le rs131976774 (OR=0,32, IC95[0,10-0,95] ; p=0,04) semblaient avoir une meilleure SGm à 6 mois.

E. Survie sans progression en maladie métastatique à 6 mois

Quatre SNPS étaient significativement associés à la SSPm à 6 mois chez les patients traités par FOLFIRINOX en première ligne métastatique. Les « patients H1 » sur les rs3869599 (OR=6,57, IC95[1,30-33,33] ; p=0,01), rs2306283 (OR=6,41, IC95[1,49-27,74] ; p=0,01), rs2291075 (OR=6,41, IC95[1,49-27,74] ; p=0,01) et « les patients H2 » sur le rs1783811 (OR=11,56 ; IC95[1,14-117,44] ; p=0,04) semblaient avoir une moins bonne SSPm à 6 mois.

	Gène	SNP	K*	Position	Alleles	P	MAF**	HWE***	Données manquantes	OR H1	IC95% inf	IC95% sup	OR H2	IC95% inf	IC95% sup	OR A	IC95% inf	IC95% sup
TH																		
	ATP7B	rs2277448	13	52585548	A/C	0,01	72.1	0,44	0							0,38	0,14	_0,98
	CYP1B1	rs1056836	2	38298203	C/G	0,01	59.5	0,83	0	0,13	0,02	_0,71				0,39	0,16	_0,98
	FMO6	rs1736565	1	171112490	C/T	0,04	55.8	0,31	0				4,9	1,04	_23,04			
	PON3	rs2072200	7	95026160	C/G	0,01	76.3	0,78	0	7,50	1,40	_40,18				7,27	1,54	_34,39
	SLC22A2	rs624249	6	160679400	G/T	0,003	54.8	0,29	2.1				9,58	1,002	_91,62	0,36	0,14	_0,89
TD																		
	ABCC4	rs2274406	13	95858996	G/A	0,01	62.1	0,13	0	0,11	0,01	_0,98				0,32	0,12	_0,86
	ABCG1	rs1044317	21	43716901	G/A	0,01	62.1	0,52	0	0,16	0,03	_0,88				0,32	0,12	_0,87
	CHST13	rs6783962	3	126256669	T/G	0,03	66.3	1,00	0	4,44	1,06	_18,67				3,09	1,01	_9,39
	CHST3	rs4148946	10	73770073	T/C	0,04	52.6	1,00	0							2,83	1,05	_7,68
	CYP1B1	rs1056836	2	38298203	C/G	0,05	59.5	0,83	0	4,40	1,05	_18,36				3	1,04	_8,64
	CYP7A1	rs8192879	8	59403576	G/A	0,01	66	0,36	1.1	0,15	0,03	_0,82				0,26	0,09	_0,71
	CYP8B1	rs6771233	3	42922697	C/A	0,01	66.8	1,00	0				6,75	1,04	_43,88			
	GSTM3	rs7483	1	110279701	G/A	0,04	75.8	1,00	0	0,23	0,05	_0,95				0,29	0,1	_0,84
	SLC22A1	rs683369	6	160551204	C/G	0,02	84.4	0,46	2.1				NA			0,25	0,07	_0,85
	SLC7A7	rs1805059	14	23282449	A/G	0,01	57.9	0,83	0	8,67	1,67	_44,94				3,96	1,37	_11,43
	SLC7A7	rs2281677	14	23284572	C/T	0,03	56.6	0,68	4.2	6,19	1,18	_32,46	NA			3,21	1,15	_8,91
	SULT1B1	rs11731028	4	70602840	G/A	0,03	65.3	0,82	0				6,19	1,18	_32,46	0,34	0,13	_0,91
	SULT1C4	rs1402467	2	108994808	C/G	0,05	70	0,81	0	4,40	1,05	_18,36						
	VKORC1	rs17708472	16	31105353	C/T	0,03	75.3	0,58	0	0,19	0,04	_0,80				0,23	0,07	_0,72
SG 12 mois																		
	ABCB11	rs2287622	2	169830328	C/T	0,01	56	0,53	4.2	NA								
SGm à 6 mois																		
	GSTA4	rs13197674	6	52860407	A/G	0,04	62.6	0,8	0							0,32	0,10	_0,95
	SLC22A11	rs1783811	11	64333296	G/A	0,04	66.7	0,3	2.1				24,00	2,21	_261,170,32	0,11	0,05	_0,95
	SLCO1B1	rs2306283	12	21329738	A/G	0,005	59.5	0,4	0	23,00	2,48	_213,71				7,50	1,59	_35,41

SLCO1B1	rs2291075	12	21331625	C/T	0,01	62.1	0,5	0										4,12	1,08	_15,67
SSPm																				
à 6																				
mois																				
CYP2A7	rs3869579	19	41383799	C/T	0,01	53.2	1,00	1.1	6,57	1,3	_	33,33								
SLC22A11	rs1783811	11	64333296	G/A	0,04	66.7	0,35	2.1					11,56	1,14	_	117,44				
SLCO1B1	rs2306283	12	21329738	A/G	0,01	59.5	0,30	0	6,43	1,49	_	27,65						4,2	1,38	_12,77
SLCO1B1	rs2291075	12	21331625	C/T	0,01	62.1	0,52	0	6,41	1,49	_	27,74						5,5	1,67	_18,11

*K: Chromosome

**MAF: fréquence de l'allèle mineur

*** HWE: loi de Hardy-Weinberg si $p < 0,05$, la variation est considérée en déséquilibre de liaison

#OR H1: Odd ratio évaluant les homozygotes sur l'allèle majeur (« AA ») vs hétérozygotes (« Aa ») + homozygotes sur l'allèle mineur (« aa »)

OR H2: Odd ratio évaluant « aa » vs « Aa » + « AA »

OR A: Odd ratio évaluant l'allèle majeure « A » vs l'allèle mineur « a »

Tableau 6:

Ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicités et à la survie sous FOLFIRINOX.

5. Chimiothérapie à base de 5FU

Le **tableau 7** résume l'ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de TH ou de $TD \geq G2$ sous chez les patients traités par CT à base de 5FU quel que soit le stade de la maladie ainsi que ceux significativement associés à la SG à 12 mois, SGM à 6 mois et la SSPm à 6 mois chez les patients traités en 1ère ligne métastatique.

A. Toxicités hématologiques

✓ Données cliniques

Cinquante-cinq patients ont reçu une chimiothérapie à base de 5FU et 21 ont développé une $TH \geq G2$.

Une lymphopénie $< 1G/l$ au moment du diagnostic semblait associée à la survenue de $TH \geq G2$ ($p=0,041$).

✓ Génotype

Six SNPs étaient significativement associés à la survenue de $TH \geq G2$ chez les patients traités par CT à base de 5FU.

Les « patients H1 » sur les rs1135840 (OR=3,75 ; IC95[1,13-12,43], $p=0,002$), rs1058164 (OR=4,73 ; IC95[1,18-19,02], $p=0,008$) et rs2072200 (OR=5,65 ; IC95[1,39-22,90], $p=0,05$)

semblaient être associé à la survenue de TH \geq G2 plus fréquentes alors que les « patients H1 » sur les rs1056836 (OR=0,22 ; IC95[0,05-0,90], p=0,01) et rs4646523 (OR= 0,16 ; IC95[0,04-0,64], p=0,03) et ceux porteurs de l'allèle majeur sur le rs2277448 (OR=0,41 ; IC95[0,17-0,96] ; p=0,006) faisaient significativement moins de TH sévères.

B. Toxicités digestives

✓ Données cliniques

Seize des 55 patients traités par CT à base de 5FU ont présenté une TD \geq G2.

Un déficit en DPD était significativement associé à la survenue de TD sévère (p=0,021).

✓ Génotype

Douze SNPs étaient associés à la survenue de toxicités digestives.

Les « patients H1 » sur les rs1050891 (OR= 4,67 ; IC95[1,14-19,17], p=0,047), rs7957203 (OR=3,57 ; IC95[1,02-12,56], p=0,010) et les rs1056837 et rs1056836 (OR=4,35 ; IC95[1,24-15,3], p=0,033) et les « patients H2 » sur les rs6771233 (OR=6,75 ; IC95[1,08-41,77], p=0,003) et rs628031 (OR=8 ; IC95[1,67-38,32], p=0,01) semblaient présenter un plus grand nombre de TD \geq G2. Les « patients H1 » sur les rs5303 (OR=0,21 ; IC95[0,05-0,88], p=0,047), rs7483 (OR=0,20 ; IC95[0,05-0,94], p=0,025) et rs2292334 (OR=0,18 ; IC95[0,04-0,90], p=0,049) présentaient, quant à eux, moins de TD \geq G2.

F. Survie globale à 12 mois

Sept SNPs étaient significativement associés à la SGM à 12 mois chez les patients ayant reçu une CT à base de 5FU en première ligne métastatique. Les « patients H1 » sur les rs6811453 (OR=4,38, IC95[1,37-13,96] ; p=0,02), rs1826909 (OR=3,68, IC95[1,16-11,60] ; p=0,04), rs8192879 (OR=3,80, IC95[1,21-11,92] ; p=0,04), rs4715333 (OR=4,78, IC95[1,34-16,96] ; p=0,04), rs13251066 (OR=3,68 ; IC95[1,16-11,60], p=0,04) et les « patients H2 » sur les rs2020861 (OR=9,64, IC95[1,85-20,50,20] ; p=0,03), avaient une moins une SG à 12 mois.

Pour le rs2602836, être « H1 » semblait plutôt protecteur avec un OR=0,28, (IC95[0,08-0,96] ; p=0,01).

C. Survie globale en maladie métastatique à 6 mois

Sept SNPs étaient significativement associés à la SGm à 6 mois. Les « patients H1 » sur les rs2279344 (OR=0,23, IC95[0,06-0,97] ; p=0,04) et rs1799735 (OR=0,17, IC95[0,04-0,67] ; p=0,01) semblaient être associés à une meilleure SGm à 6 mois. Les « patients H1 » sur les rs9285726 (OR=5,5 ; IC95[1,33-22,75] ; p=0,03) et rs2302948 (OR=6,18, IC95[1,23-31,07] ; p=0,03) étaient, quant à eux, associés à une moins bonne SGm à 6 mois.

Pour les 2 SNPs portant sur le *CYP2D6*, être porteur de l'allèle majeur semblait associé à une moins bonne SGm à 6 mois : rs1080985 (OR=3,44, IC95[1,09-10,88] ; p=0,04), rs1080983 (OR=2,93, IC95[1,08-7,98] ; p=0,02) tout comme pour les porteurs de l'allèle majeur sur le rs1251211 (OR=0,17 ; IC95[0,03-0,99], p=0,02) sur *ADH1A*

D. Survie sans progression en maladie métastatique à 6 mois

Onze SNPs étaient significativement associés à la PFSm à 6 mois chez les patients traités par CT à base de 5FU. Les « patients H1 » avaient une moins bonne PFSm à 6 mois : rs7867504 (OR=6, IC95[1,73-20,82], p=0,02), rs9381468 (OR=5,85, IC95[1,46-23,38], p=0,01), rs2306283 (OR=3,82, IC95[1,16-12,52] ; p=0,02), rs2291075 (OR=3,26, IC95[1,01-10,47] ; p=0,04) et le rs1064349 (OR=5,14, IC95[1,01-26,09] ; p=0,03) tout comme les « patients H2 » sur le rs4715332 (OR=10,67, IC95[1,14-99,49] ; p=0,03).

Les « patients H1 » sur les rs2266782 (OR=0,28, IC95[0,09-0,91], p=0,01), rs13197674 (OR=0,21, IC95[0,05-0,86] ; p=0,04), rs2359612 (OR=0,21, IC95[0,05-0,86] ; p=0,03) et rs1051266 (OR=0,12, IC95[0,02-0,59] ; p=0,04) et les patients porteur de l'allèle majeur sur le rs2066534 (OR=0,32, IC95[0,12-0,88] ; p=0,02) semblaient avoir à une meilleure PFSm à 6 mois.

	Gène	SNP	K*	Position	Allele	p	MAF **	HWE ***	Données man- quant es	OR H1	IC95 % inf	IC95 % sup	OR H2	IC95 % inf	IC95 % sup	OR A	IC95 % inf	IC95 % sup
TH																		
	ATP7B	rs2277448	13	52585548	A/C	0,006	72.1	0,44	0							0,41	0,17	0,96
	CYP1B1	rs1056836	2	38298203	C/G	0,01	59.5	0,83	0	0,22	0,05	0,9						
	CYP2D6	rs1135840	22	42522613	C/G	0,002	56.3	0,14	0	3,75	1,13	12,42				2,56	1,13	5,82

CYP2D6	rs1058164	22	42525132	C/G	0,008	50.6	0,67	9.5	4,73	1,18	_	19,02	2,85	1,23	_	6,59	
CYP4F8	rs4646523	19	15726487	T/G	0,03	71.7	0,12	3.2	0,16	0,04	_	0,64	0,36	0,15	_	0,82	
PON3	rs2072200	7	95026160	C/G	0,05	76.3	0,78	0	5,65	1,39	_	22,9	NA	5	1,38	_	8

TD

ABCC4	rs2274405	13	95858978	G/A	0,012	64.9	0,17	1.1					0,41	0,17	_	0,98
CYP11B1	rs5303	8	143955095	C/T	0,047	62.1	0,52	0	0,21	0,05	_	0,88	0,34	0,14	_	0,81
CYP1B1	rs1056837	2	38298150	C/T	0,033	60	1	0	4,35	1,24	_	15,31	2,97	1,14	_	7,71
CYP1B1	rs1056836	2	38298203	C/G	0,033	59.5	0,83	0	4,35	1,24	_	15,31	3,12	1,2	_	8,12
CYP8B1	rs6771233	3	42922697	C/A	0,003	66.8	1	0					6,73	1,08	_	41,77
GSTM3	rs7483	1	110279701	G/A	0,025	75.8	1	0	0,2	0,05	_	0,76	0,31	0,12	_	0,78
HNMT	rs1050891	2	138771760	A/G	0,047	75.3	0,79	0	4,67	1,14	_	19,17	4,25	1,18	_	3
MAT1A	rs9285726	10	82035150	A/T	0,012	72.8	0,44	5.3	0,25	0,07	_	0,94				
SLC22A1	rs683369	6	160551204	C/G	0,019	84.4	0,46	2.1					0,25	0,08	_	0,73
SLC22A1	rs628031	6	160560845	G/A	0,01	66.8	0,49	0					8	1,67	_	38,32
SLC22A3	rs2292334	6	160858188	G/A	0,049	67.4	0,65	0	0,18	0,04	_	0,9				
SLCO1A2	rs7957203	12	21477462	T/A	0,016	70	0,81	0	3,57	1,02	_	12,56	3,13	1,08	_	9,05

SG 12
mois

ADH1A	rs6811453	4	100194977	C/T	0,02	65.3	1	0	4,38	1,37	_	13,96	2,68	1,12	_	6,41
ADH1A	rs1826909	4	100217743	G/A	0,04	63.2	0,83	0	3,68	1,16	_	11,6				
ADH5	rs2602836	4	100014805	C/T	0,01	60	1	0	0,28	0,08	_	0,96	0,41	0,19	_	0,92
CYP7A1	rs8192879	8	59403576	G/A	0,05	66	0,36	1.1	3,8	1,21	_	11,92	3,28	1,35	_	8,01
CYP7A1	rs13251066	8	59417753	T/C	0,04	64.2	0,66	0	3,68	1,16	_	11,6	2,73	1,17	_	6,39
FMO2	rs2020861	1	171168585	A/G	0,03	54.2	0,41	0					9,64	1,85	_	50,2
GSTA1	rs4715333	6	52669249	G/T	0,04	64.1	0,63	17.9	4,78	1,34	_	16,96	2,93	1,16	_	7,42

SGm
à 6
mois

ADH1A	rs12512110	4	100195815	C/A	0,01	93.7	0,31						0,17	0,03		0,99
CYP2B6	rs2279344	19	41515483	A/G	0,04	67.9	0,81	3.2	0,23	0,06		0,97				10,8
CYP2D6	rs1080985	22	42528382	C/G	0,04	72.1	0,44						3,44	1,09		8
CYP2D6	rs1080983	22	42528568	G/A	0,02	63.3	0,37	1.1					2,93	1,08		7,98
GSTM3	rs1799735	1	110280254	AGG/ -	0,01	85.8	1		0,17	0,04		0,67	0,16	0,05		0,53
MAT1A	rs9285726	10	82035150	A/T	0,03	72.8	0,44	5.3	5,5	1,33		22,75	3,19	1		3
SULT2B1	rs2302948	19	49096065	C/T	0,03	80.3	0,75	1.1	6,18	1,23		31,07				

SSPm
à 6
mois

CHST8	rs1064349	19	34264354	G/A	0,03	86.7	1	1.1	5,14	1,01		26,09				
FMO3	rs2266782	1	171076966	G/A	0,01	71.6	0,46	0	0,28	0,09		0,91	0,33	0,14		0,76
FMO3	rs2066534	1	171077372	C/G	0,02	84.7	0,45	0					0,32	0,12		0,88
GSTA1	rs4715332	6	52669185	T/G	0,03	59.5	1	0					10,67	1,14		99,49
GSTA4	rs13197674	6	52860407	A/G	0,04	62.6	0,83	0	0,21	0,05		0,86				
SLC19A1	rs1051266	21	46957794	G/A	0,04	56.9	0,53	1.1	0,12	0,02		0,59	0,38	0,17		0,85
SLC25A27	rs9381468	6	46625274	T/C	0,01	52.7	0,21	4.2	5,85	1,46		23,38	2,83	1,21		6,65
SLC28A3	rs7867504	9	86920236	A/G	0,02	70.7	1	1.1	6	1,73		20,82	4,55	1,58		2
SLCO1B1	rs2306283	12	21329738	A/G	0,02	59.5	0,3	0	3,82	1,16		12,52	2,48	1,07		5,78

SLCO1B1	rs2291075	12	21331625	C/T	0,04	62.1	0,52	0	3,26	1,01	10,47	3,05	1,26	7,4
VKORC1	rs2359612	16	31103796	C/T	0,03	57.9	0,53	0	0,21	0,05	0,86	0,37	0,16	0,83

*K: Chromosome

**MAF: fréquence de l'allèle mineur

*** HWE: loi de hardy-weinberg si $p < 0,05$, la variation est considérée en déséquilibre de liaison

#OR H1: Odd ratio évaluant les homozygotes sur l'allèle majeur (« AA ») vs hétérozygotes (« Aa ») + homozygotes sur l'allèle mineur (« aa »)

OR H2: Odd ratio évaluant « aa » vs « Aa »+ « AA »

OR A: Odd ratio évaluant l'allèle majeure « A » vs l'allèle mineur « a »

Tableau 7:

Ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicités et à la survie chez les patients traités par CT à base de 5FU. .

6. Chimiothérapie à base de gemcitabine

Le **tableau 8** résume l'ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de TH ou de TD \geq G2 chez les patients traités par CT à base de gemcitabine quel que soit le stade de la maladie ainsi que ceux significativement associés à la SG à 12mois, SGM à 6 mois et la SSPm à 6 mois chez les patients traités en 1ere ligne métastatique.

A. Toxicités hématologiques

✓ Critères cliniques

Quarante-six patients ont reçu une chimiothérapie à base de gemcitabine et 21 ont développé une TH \geq G2.

Le fait d'avoir une dénutrition sévère au diagnostic était significativement associé à la survenue d'une TH \geq G2 ($p=0,044$).

✓ Génotype

Douze SNPs étaient significativement associés à la survenue d'une toxicité hématologique. Cinq portaient sur le gène de l'enzyme de phase II *CHST10*.

Les « patients H1 » sur les rs1873397 (OR=3,92 ; IC95[1,08-14,2] ; $p=0,030$), rs272879 (OR=4,25 ; IC95[1,17-15,45] ; $p=0,041$), rs274558 (OR=4,25 ; IC95[1,17-15,45] ; $p=0,041$), rs1881668(OR=4,24 ; IC95[1,18-15,24] ; $p=0,020$) et rs1902023 (OR=4,4 ; IC95[1,17-16,57] ; $p=0,021$) et les « patients H2 » sur les rs3828193 (OR=10,15 ; IC95[1,1-93,99], $p=0,014$) et rs4803381 (OR=12,83 ; IC95[1,41-117,01] ; $p=0,023$) semblaient développer plus de TH \geq G2.

Le nombre TH \geq G2 était significativement plus faible chez les « patients H1 » sur les rs3211371 (OR=0,09 ; IC95[0,01-0,86] ; p=0,010) et rs3787537 (OR=0,19 ; IC95[0,05-0,76] ; p=0,025) et ceux porteurs de l'allèle majeur sur les rs1530031 (OR=0,25 ; IC95[0,1-0,64] ; p=0,002), rs1530030 (OR=0,35 ; IC95[0,14-0,88] ; p=0,005) et rs3748930 (OR=0,29 ; IC95[0,12-0,71] ; p=0,002).

B. Toxicités digestives

Quatre patients ont présenté une TD \geq G2. Aucun critère clinique n'était associé à la survenue de TD sévère.

C. Survie globale à 12 mois

Cinq SNPs étaient significativement associés à la SG à 12 mois chez les patients ayant reçu une CT à base de gemcitabine en première ligne métastatique.

Les « patients H1 » sur les rs81044361 (OR=8,25 ; IC95[1,65-4,25], p=0,006) et rs2305801 (OR=6,05 ; IC95[1,27-28,73], p=0,018) et ceux porteurs de l'allèle majeur sur le rs2835286 (OR=5,06 (IC95[1,43-17,88] , p=0,046) semblaient avoir une moins bonne SG à 12 mois.

Les « patients H1 » sur les rs210682 et 12727968 avaient, quant à eux une meilleure SG à 12 mois : OR=0,13 ; (IC95[0,02-0,75] ; p=0,036) et OR=0,1 (IC95[0,01-0,97] ; p=0,047) respectivement.

D. Survie globale en maladie métastatique à 6 mois

Quatre SNPs étaient significativement associés à la SG à 6 mois.

Pour le rs1048977 sur le gène de la *CDA*, les patients porteurs de l'allèle majeur semblaient être associés à une meilleure SGm à 6 mois : OR=0,21, IC95[0,06-0,67], p=0,02.

Les « patients H1 » sur le rs7662029 (OR=7,14, IC95[1,14-49,26], p=0,01) semblaient avoir une moins bonne SGm à 6 mois et les « patients H1 » sur les rs1041983 (OR=0,12, IC95[0,02-0,71], p=0,03) et le rs316003 (OR=0,10, IC95[0,02-0,57], p=0,04) ont, quant à eux, une meilleure SGm à 6 mois.

E. Survie sans progression en maladie métastatique à 6 mois

Cinq SNPs étaient significativement associés à la PFSm à 6 mois chez les patients en 1ere ligne de CT à base de gemcitabine. Les « patients H1 » sur les rs743572 (OR=10, IC95[1,03-97,05] ; p=0,03) et rs2952191 (OR=6,50, IC95[1,28-11,04], p=0,03) et ceux porteurs de l'allèle majeur sur le rs4418278 (OR=3, IC95[1,05-8,55] ; p=0,04) avaient une moins bonne PFSm à 6 mois.

Les « patients H1 » sur les rs4148269 (OR=0,071, IC95[0,008-0,680] ; p=0,680), rs3100 (OR=0,154, IC95[0,026-0,914], p=0,04) avaient quant à eux une meilleure PFSm à 6 mois.

	Gène	SNP	K*	Position	Allèle	p	MAF **	HWE ***	Données man-quantantes	OR H1	IC95% inf	IC95% sup	OR H2	IC95% inf	IC95% sup	OR A	IC95% inf	IC95% sup
TH																		
	CHST10	rs1530031	2	101009326	A/G	0,002	60.5	0,09	0							0,25	0,1	0,64
	CHST10	rs1530030	2	101009600	C/T	0,005	61.2	1	1.1							0,35	0,14	0,88
	CHST10	rs3748930	2	101010082	C/G	0,002	57.9	0,4	0							0,29	0,12	0,71
	CHST10	rs3828193	2	101031561	C/A	0,014	61.2	0,83	1.1				10,15	1,1	93,99	0,39	0,16	0,97
	CHST13	rs1873397	3	126257872	G/C	0,030	66.5	0,82	1.1	3,92	1,08	14,2						
	CYP2A6	rs4803381	19	41357344	G/A	0,023	56.4	0,4	1.1				12,83	1,41	117,01	0,29	0,11	0,72
	CYP2B6	rs3211371	19	41522715	C/T	0,010	88.6	0,25	16.8	0,09	0,01	0,86				0,09	0,01	0,72
	SLC22A4	rs272879	5	131670546	G/C	0,041	66.7	0,64	2.1	4,25	1,17	15,45						
	SLC22A5	rs274558	5	131721174	A/G	0,041	65.8	0,82	0	4,25	1,17	15,45						
	SLCO4A1	rs3787537	20	61303742	C/T	0,025	71.1	0,45	0	0,19	0,05	0,76				0,34	0,13	0,87
	SULT1E1	rs1881668	4	70725456	G/C	0,020	70	0,62	0	4,24	1,18	15,24				3,32	1,21	9,06
	UGT2B15	rs1902023	4	69536084	T/G	0,021	52.1	0,22	0	4,4	1,17	16,57				2,78	1,14	6,77
TD																		
SG 12 mois																		
	CBR3	rs2835286	21	37518362	G/A	0,008	78.7	1	1.1							5,06	1,43	17,88
	CYP4F11	rs8104361	19	16034714	C/T	0,006	75.3	0,79	0	8,25	1,65	41,25				5,74	1,63	20,24
	CYP4F11	rs2305801	19	16045141	G/A	0,018	74.5	0,79	1.1	6,05	1,27	28,73				5,06	1,43	17,88
	CYP4F2	rs2108622	19	15990431	G/A	0,036	68.4	0,24	0	0,13	0,02	0,75				0,21	0,05	0,85
	SLC16A1	rs12727968	1	113452284	C/A	0,047	86.3	0,37	0	0,1	0,01	0,97				0,11	0,01	0,92
SGm à 6 mois																		
	CDA	rs1048977	1	20945055	C/T	0,02	74.7	1	4.2							0,21	0,06	0,67
	NAT2	rs1041983	8	18257795	C/T	0,02	63.2	0,19	0	0,12	0,02	0,71				0,29	0,09	0,89
	SLC22A2	rs316003	6	160645832	A/G	0,04	78.9	0,12	0	0,1	0,02	0,57				0,14	0,03	0,61
	UGT2B7	rs7662029	4	69961912	A/G	0,01	55.3	0,3	0	7,5	1,14	49,26				4,95	1,58	15,5
SSPm à 6 mois																		
	CYP17A1	rs743572	10	104597152	T/C	0,03	53.2	1	2.1	10	1,03	97,05				2,86	1,02	8,04

CYP26A1	rs4418728	10	94839724	G/T	0,04	54.3	0,68	1.1					3	1,05	8,55
PGAP3	rs2952151	17	37828496	G/A	0,03	63.7	0,66	0	6,5	1,28	33,04		3,53	1,14	10,95
UGT2B15	rs4148269	4	69512847	C/A	0,04	56.3	0,83	0	0,071	0,008	0,68		0,26	0,09	0,75
UGT2B15	rs3100	4	69512655	T/C	0,04	59.5	0,53	0	0,154	0,026	0,914		0,3	0,1	0,86

*K: Chromosome

**MAF: fréquence de l'allèle mineur

*** HWE: loi de hardy-weindeberg si $p < 0,05$, la variation est considérée en déséquilibre de liaison

#OR H1: Odd ratio évaluant les homozygotes sur l'allèle majeur (« AA ») vs hétérozygotes (« Aa ») + homozygotes sur l'allèle mineur (« aa »)

OR H2: Odd ratio évaluant « aa » vs « Aa »+ « AA »

OR A: Odd ratio évaluant l'allèle majeure « A » vs l'allèle mineur « a »

Tableau 8:

Ensemble des SNPs significativement associés à la survenue de toxicités et à la survie chez les patients traités par CT à base de gemcitabine. .

V. Discussion

Bien que rétrospectif, ce travail permet une approche globale des patients en intégrant des données de génotypage et des critères clinico-biologiques connus comme impactant la réponse aux anti-cancéreux. Du fait de faibles effectifs dans les différents sous-groupes de traitement les analyses multivariées n'ont pas pu être faites.

A. Critères cliniques

Dans un souci d'approche globale du patient et de médecine personnalisée nous avons voulu inclure dans notre travail des critères cliniques connus comme impactant la réponse à la chimiothérapie.

✓ Lymphopénie

Pour les 95 patients inclus dans l'analyse des toxicités, tout type de CT confondu, une lymphopénie légère $<1,3\text{G/L}$ ou plus sévère $<1\text{G/L}$ ne semblait pas associée à la survenue de TD ou de $\text{TH} \geq \text{G2}$. Cependant chez les patients traités par CT à base de 5FU, une lymphopénie sévère $<1\text{G/L}$ était associée à une augmentation du risque de TH ($p=0,041$). N.Cezé et al. dans un travail rétrospectif chez 260 patients traités pour un cancer colo-rectal par CT à base de 5FU en adjuvant ou palliatif 1ere ligne retrouvait une augmentation significative des toxicités hématologiques G3-4 chez les patients lymphopéniques ($<1\text{G/L}$) indépendamment du sexe et de la prescription d'une poly ou mono-chimiothérapie et une moins SSP et SG(26). Dans notre travail la lymphopénie était aussi associée à une moins bonne survie globale quel que soit le type de chimiothérapie prescrite mais n'était pas associée à la PFS en maladie métastatique ($p=0,078$) ou à la durée de la maladie métastatique ($p=0,067$) même s'il y avait une tendance. Le nombre de lymphocytes au diagnostic n'a été récupéré que pour peu de patients (52/ 95 pour l'analyse de toxicité et 46/78 pour les analyses de survie) ce qui peut expliquer le manque de significativité, par manque de puissance, sur la PFSm et la SGm. Nous n'avons pas évalué l'impact de la lymphopénie sur la survie dans les différents groupes de chimiothérapie en raison du faible effectif par groupes. Cependant, un travail plus récent a montré qu'une lymphopénie $<1\text{G/L}$ avant et ou après chirurgie impactait la SG des patients opérés (48). En supposant que la lymphopénie impacterait plus sur la récurrence que sur la progression, ces données pourraient aller dans le sens de nos résultats.

✓ Dénutrition

La dénutrition sévère était évaluée selon les critères de l'HAS : une perte de poids de plus de 15% en 6 mois ou de 10% en 1 mois et/ ou une albumine <25g/L pour les patients de plus de 70ans ou <20g/l pour les patients de moins de 70 ans. Dans notre travail, la dénutrition sévère semblait être uniquement associée avec la survenue de TH \geq G2 chez les patients traités par gemcitabine en monothérapie (p=0,018) ou en association (p=0,044). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la majorité des patients pour lesquelles les données de perte de poids et d'albuminémie étaient disponibles, recevaient majoritairement de la gemcitabine en monothérapie (27 / 35 patients), ces données étaient disponibles seulement pour 19 des 40 patients sous FOLFIRINOX dans le cadre des analyses de toxicités. Dans le cadre des données de survie les paramètres d'évaluation de la dénutrition ont été recueillis chez 47 des 78 patients analysés en première ligne métastatique. Cependant il est à noter que ces critères ne sont pas suffisants pour estimer l'état nutritionnel des patients. Près de 56% des patients atteints de cancer du pancréas au stade palliatif sont sarcopéniques malgré un IMC > 25kg/m²(49). Pour les études ultérieures il est donc nécessaire d'inclure la sarcopénie dans l'évaluation de l'efficacité ou des toxicités des traitements.

✓ Age

Comme le laissent entendre les données du FROG, l'âge n'était pas associé avec la survenue de toxicité ou une diminution de la survie globale, survie métastatique ou la progression en maladie métastatique. Cependant nous avons mis une limite à 70 ans dans ce travail et non 75 ans. Cette limite d'âge a été choisie à 70 ans, sur la base des données de l'HAS qui considère l'âge > 70ans comme critère de fragilité quant à la survenue d'une dénutrition.

✓ Toxicité et survie

Il semblerait que la survenue de toxicités n'ait pas d'impact sur la survie globale, la SGM à 6 mois ou la SSPm à 6 mois. En effet la survenue d'une toxicité laisse sous-entendre un « surdosage » en une des drogues. Cela impliquerait une exposition plus importante en drogue active et expliquerait l'absence d'impact sur la réponse au traitement. Cependant les décès toxiques bien que rares existent et le « management » des toxicités graves reste un problème à ne pas sous-estimer.

✓ Statut enzymatique

Dans ce travail, les données quant au statut enzymatique étaient disponibles pour très peu de patient, compromettant l'interprétation des résultats.

B. Génotype

✓ Recommandation de la FDA et SNPs clairement identifiés dans la littérature

- *DPD*

Pour les patients homozygotes « T/T » sur le rs55886062, « C/C » sur le rs55886062 et « A/A » sur le rs67376798, la FDA recommande de ne pas prescrire de 5FU et de diminuer la dose de 50% pour les patients hétérozygotes(50). Dans notre population, le rs55886062 était monomorphe et le rs67376798 absent de la puce car trop rare (patient « A/A » < 0,2% en population générale). Pour le rs3918290, 2 patients étaient hétérozygotes, les deux ont présentés des TH de grade 3 l'un sous gemcitabine et l'autre sous FOLFIRINOX.

- *UGT1A1*

La FDA recommande de réaliser l'analyse du rs8175347 (28*28, 7/7) sur UGT1A1 avant la prescription d'irinotécan à fortes doses (>180mg/m²). On recommande ainsi de baisser de 30% la dose d'irinotécan s'il est prescrit à une dose de 180 à 230mg/m² et une intensification de dose est contre indiquée pour les patients *28/*28 ((TA)7/(TA)7) (51). Ce polymorphisme est rare. Le seul patient *28/*28 de notre population était sous gemcitabine en adjuvant et n'a pas présenté de toxicité sous traitement. Il a reçu 12 cures de FOLFIRINOX en première ligne métastatique après avoir récidivé, le traitement a permis une réponse complète puis une mise sous 5FU en entretien (durée de maladie métastatique : 22mois). Aucune toxicité grave n'a été recensée chez ce patient.

- *CDA*

Le **rs2072671** (CDA 79 A>C) est le polymorphisme le plus étudié et semble associé significativement à une augmentation du risque de neutropénie et de leucopénie sous gemcitabine (52). Dans notre population ce SNPs n'était pas associé à un des critères d'étude très probablement du fait de sa très faible incidence et du faible effectif. Le seul patient « A/A » ayant présenté une TH de grade 4 était sous FOLFIRINOX comme 13/98 patients « A/C ». Ce

patient ne présentait pas de déficit enzymatique en CDA. Nous avons mis en évidence que le rs1048977 sur le gène de la *CDA* était significativement associé à la SGm à 6 mois chez les patients sous CT à base de gemcitabine ce qui concorde avec les résultats de Khatri et al.(53)

Ces polymorphismes ont un fort rationnel quant à leur implication dans le métabolisme des chimiothérapies ; cependant ce sont des variations très rares ne permettant de prédire que dans très peu de cas la survenue de toxicités graves. Alors que les homozygotes sur l'allèle à risque sont clairement à risque de toxicités graves, les hétérozygotes pourraient être candidats à une meilleure efficacité du traitement par augmentation de la concentration de drogue active.

✓ Autres SNPs

Nous avons mis en évidence 122 SNPs sur 64 gènes différents significativement associés à l'un des critères d'analyse (TH ≥ G2, TD ≥ G2, SG à 12 mois, SGm à 6 mois ou SSPm à 6 mois) dans 5 groupes de patients (tout type de chimiothérapie, gemcitabine en monothérapie, FOLFIRINOX, CT à base de gemcitabine, CT à base de 5FU).

Vingt-sept SNPs étaient retrouvés associés à plusieurs des critères étudiés (**tableau 9**).

CT	Critères	Gène	SNP	Nom	K*	Position	Alleles
gemcitabine	SGm 6mois	SLC19A1	rs1051266	SLC19A1_c.80A>G(H27R)	21	46957794	G/A
CT 5FU	SSPm 6mois	SLC19A1	rs1051266	SLC19A1_c.80A>G(H27R)	21	46957794	G/A
FOLFIRINOX	TD	CYP1B1	rs1056836	CYP1B1*3_4326C>G(L432V)	2	38298203	C/G
FOLFIRINOX	TH	CYP1B1	rs1056836	CYP1B1*3_4326C>G(L432V)	2	38298203	C/G
CT 5FU	TH	CYP1B1	rs1056836	CYP1B1*3_4326C>G(L432V)	2	38298203	C/G
CT 5FU	TD	CYP1B1	rs1056836	CYP1B1*3_4326C>G(L432V)	2	38298203	C/G
CT 5FU	TH	CYP2D6	rs1058164	CYP2D6_1661G>C(V136V)	22	42525132	C/G
toute CT	TH	CYP2D6	rs1058164	CYP2D6_1661G>C(V136V)	22	42525132	C/G
CT 5FU	TH	CYP2D6	rs1135840	CYP2D6_4180G>C(S486T)	22	42522613	C/G
toute CT	TH	CYP2D6	rs1135840	CYP2D6_4180G>C(S486T)	22	42522613	C/G
FOLFIRINOX	SGm 6mois	GSTA4	rs13197674	GSTA4_c.-1366A>G	6	52860407	A/G
CT 5FU	SSPm 6mois	GSTA4	rs13197674	GSTA4_c.-1366A>G	6	52860407	A/G
FOLFIRINOX	SSPM à 6mois	SLC22A11	rs1783811	SLC22A11_c.1058+487G>A	11	64333296	G/A
FOLFIRINOX	SGm 6mois	SLC22A11	rs1783811	SLC22A11_c.1058+487G>A	11	64333296	G/A
CT à base de gemcitabine	TH	SULT1E1	rs1881668	SULT1E1_c.-10+311G>C	4	70725456	G/C
toute CT	TH	SULT1E1	rs1881668	SULT1E1_c.-10+311G>C	4	70725456	G/C
FOLFIRINOX	TH	PON3	rs2072200	PON3_c.-498C>G	7	95026160	C/G

CT 5FU	TH	PON3	rs2072200	PON3_c.-498C>G	7	95026160	C/G
gemcitabine	SSPm 6 mois	SLC03A1	rs2190748	SLC03A1_c.1513-5136A>G	15	92685078	G/A
toute CT	TD	SLC03A1	rs2190748	SLC03A1_c.1513-5136A>G	15	92685078	G/A
CT 5FU	TD	ABCC4	rs2274405	ABCC4_c.969G>A(S3235)	13	95858978	G/A
FOLFIRINOX	TD	ABCC4	rs2274406	ABCC4_c.951A>G(R317R)	13	95858996	G/A
toute CT	TD	ABCC4	rs2274406	ABCC4_c.951A>G(R317R)	13	95858996	G/A
FOLFIRINOX	TH	ATP7B	rs2277448	ATP7B_c.-75C>A	13	52585548	A/C
CT 5FU	TH	ATP7B	rs2277448	ATP7B_c.-75C>A	13	52585548	A/C
FOLFIRINOX	SSPm à 6 mois	SLCO1B1	rs2291075	SLCO1B1_c.597C>T(F199F)	12	21331625	C/T
FOLFIRINOX	SGm 6 mois	SLCO1B1	rs2291075	SLCO1B1_c.597C>T(F199F)	12	21331625	C/T
CT 5FU	SSPm 6 mois	SLCO1B1	rs2291075	SLCO1B1_c.597C>T(F199F)	12	21331625	C/T
FOLFIRINOX	SSPm à 6 mois	SLCO1B1	rs2306283	SLCO1B1*1B_c.388A>G(N130D)	12	21329738	A/G
FOLFIRINOX	SGm 6 mois	SLCO1B1	rs2306283	SLCO1B1*1B_c.388A>G(N130D)	12	21329738	A/G
CT 5FU	SSPm 6 mois	SLCO1B1	rs2306283	SLCO1B1*1B_c.388A>G(N130D)	12	21329738	A/G
Gemcitabine	SG 12mois	ADH5	rs2602836	ADH5_C>T(rs2602836)	4	100014805	C/T
CT 5FU	SG 12 mois	ADH5	rs2602836	ADH5_C>T(rs2602836)	4	100014805	C/T
CT à base de gemcitabine	TH	SLC22A4	rs272879	SLC22A4_c.1182C>G(T394T)	5	131670546	G/C
toute CT	TH	SLC22A4	rs272879	SLC22A4_c.1182C>G(T394T)	5	131670546	G/C
CT à base de gemcitabine	TH	SLC22A5	rs274558	SLC22A5_c.807A>G(L269L)	5	131721174	A/G
toute CT	TH	SLC22A5	rs274558	SLC22A5_c.807A>G(L269L)	5	131721174	A/G
gemcitabine	SSPm 6 mois	CBR3	rs2835286	CBR3_c.398-12G>A	21	37518362	G/A
CT à base de gemcitabine	SG à 12mois	CBR3	rs2835286	CBR3_c.398-12G>A	21	37518362	G/A
gemcitabine	SGm 6mois	SLC22A2	rs316003	SLC22A2_c.1506A>G(V502V)	6	160645832	A/G
CT à base de gemcitabine	SGm à 6mois	SLC22A2	rs316003	SLC22A2_c.1506A>G(V502V)	6	160645832	A/G
FOLFIRINOX	SSPm à 6mois	CYP2A7	rs3869579	CYP2A7_c.931C>T(R311C)	19	41383799	C/T
toute CT	TH	CYP2A7	rs3869579	CYP2A7_c.931C>T(R311C)	19	41383799	C/T
CT 5FU	TH	CYP4F8	rs4646523	CYP4F8_60G>T(L20L)	19	15726487	T/G
toute CT	TD	CYP4F8	rs4646523	CYP4F8_60G>T(L20L)	19	15726487	T/G
CT 5FU	TD	SLC22A1	rs628031	SLC22A1_c.1222G>A(V408M)	6	160560845	G/A
toute CT	TD	SLC22A1	rs628031	SLC22A1_c.1222G>A(V408M)	6	160560845	G/A
FOLFIRINOX	TD	CYP8B1	rs6771233	CYP8B1_c.-5389A>C	3	42922697	C/A
CT 5FU	TD	CYP8B1	rs6771233	CYP8B1_c.-5389A>C	3	42922697	C/A
toute CT	TD	CYP8B1	rs6771233	CYP8B1_c.-5389A>C	3	42922697	C/A
FOLFIRINOX	TD	SLC22A1	rs683369	SLC22A1_c.480C>G(F160L)	6	160551204	C/G
CT 5FU	TD	SLC22A1	rs683369	SLC22A1_c.480C>G(F160L)	6	160551204	C/G
toute CT	TD	SLC22A1	rs683369	SLC22A1_c.480C>G(F160L)	6	160551204	C/G
FOLFIRINOX	TD	GSTM3	rs7483	GSTM3_c.670G>A(V224I)	1	110279701	G/A
CT 5FU	TD	GSTM3	rs7483	GSTM3_c.670G>A(V224I)	1	110279701	G/A
toute CT	TD	GSTM3	rs7483	GSTM3_c.670G>A(V224I)	1	110279701	G/A
gemcitabine	SGm 6mois	UGT2B7	rs7662029	UGT2B7*2_c.-327G>A(Promoter)	4	69961912	A/G
CT à base de gemcitabine	SGm à 6mois	UGT2B7	rs7662029	UGT2B7*2_c.-327G>A(Promoter)	4	69961912	A/G
gemcitabine	SG 12mois	CYP4F11	rs8104361	CYP4F11_10505C>T(R276C)	19	16034714	C/T
CT à base de gemcitabine	SG à 12mois	CYP4F11	rs8104361	CYP4F11_10505C>T(R276C)	19	16034714	C/T

FOLFIRINOX	TD	CYP7A1	rs8192879	CYP7A1_9082G>A	8	59403576	G/A
CT 5FU	SG 12 mois	CYP7A1	rs8192879	CYP7A1_9082G>A	8	59403576	G/A
gemcitabine	TH	MAT1A	rs9285726	MAT1A_c.769-195A>T	10	82035150	A/T
CT 5FU	TD	MAT1A	rs9285726	MAT1A_c.769-195A>T	10	82035150	A/T
CT 5FU	SGm 6mois	MAT1A	rs9285726	MAT1A_c.769-195A>T	10	82035150	A/T

Tableau 9 : SNPs significativement associés à plusieurs critères de jugement

o Les transporteurs (54)

Quarante-cinq des cent-vingt-deux SNPs identifiés (36,8%) portaient sur les gènes des transporteurs.

✓ La famille des SLC

Il existe deux sous familles de SLC :

- Les SLCO ou encore appelé OATPs (organique anion transporting polypeptides) permettent le transport des molécules emphatiques ; les principaux sont SLCO1B1, SLCO1B3 (exprimé au niveau des cellules sinusoïdales du foie permettant l'absorption des substrats issus de la circulation portale) et SLCO2B1 (présent au niveau de l'endothélium intestinale).

SLCO1B1 est connu comme impliqué dans le métabolisme de l'irinotécan. Les données quant au **rs2306283** (variation faux-sens) sont contradictoires. Certains auteurs rapportent une augmentation de la réponse à l'irinotécan pour les patients A/A (55) alors que d'autres retrouvent une diminution du taux de neutropénie grave due à une augmentation de la clairance au SN38 (56). Notre travail va dans le sens des résultats de Crona et al., avec une diminution de la SSPm à 6mois, de la SGm à 6mois sous FOLFIRINOX évoquant une augmentation de la clairance du métabolite actif. Il en serait de même pour le **rs2291075** (variation synonyme) pour lequel très peu de données sont disponibles dans la littérature.

- Les SLC ou OCTs (Organic cation transporters) sont principalement représentés par la famille SLC22. Ce sont des transporteurs bidirectionnels facilitant aussi la diffusion et présents essentiellement aux niveaux hépatique et rénal.

Le **rs1051266** sur **SLC19A1** est une variation codante non synonyme entrainant en position 27 la substitution d'une histidine par une arginine (p.Arg27His). Le transporteur SLC19A1 (solute carrier family 19 member 1) joue un rôle dans le maintien des concentrations de folates

intracellulaires. Dans notre étude le génotype G/G du rs1051266 était associé à une meilleure SSPm à 6 mois chez les patients traités par CT à base de 5FU et une moins bonne SGM à 6 mois pour ceux sous gemcitabine en monothérapie. Huang L et al. retrouvaient dans une étude prospective multicentrique chez 137 patients traités pour un cancer colorectal métastatique par chimiothérapie à base d'irinotécan un taux de réponse plus rapide (OR=3,521 ; p=0,017) chez les patients GG(55).

Deux SNPs (variations non-sens) sur le **SCL22A1** étaient associés à survenue de TD sous CT à base de 5FU ou sous FOLFIRINOX. Le génotype AA sur le **rs628031** était associé à une augmentation du risque de TD et la présence de l'allèle mineur G pour le **rs683369** était associée à une diminution du risque de survenue de TD. Le transporteur SLC22A1 est un transporteur présent dans les reins, le foie, les intestins impliqués dans l'élimination de nombreuses protéines endogènes, de toxines environnementales et des médicaments. Le rs628031 a été décrit comme associé à une augmentation des effets secondaires digestifs et à une diminution de la réponse à la metformine chez des patients A/A traités pour un diabète de type 2 (57). Les génotypes C/G et G/G ont été décrits comme associés à une diminution de la clairance à l'imatinib (58).

Le **rs1783811** sur **SLC22A11** était associé à la SSPm à 6mois et la SGM à 6mois chez les patients traités par FOLFIRINOX. Les patients A/A avaient une moins bonne survie métastatique (OR=24 ; p=0,039) et progressaient plus vite une fois métastatique (OR=11,56 ; p=0,04). Le SLC22A11 est un transporteur présent sur la membrane rénale et placentaire impliqué dans le transport endogène du sulfate d'œstradiol et de la dihydroépiandostérone. Ce SNP est situé en région non codante, intronique, et à notre connaissance n'a pas été décrit dans la littérature comme impliqué dans le métabolisme de médicaments.

Le **rs316003** sur **SLC22A2** semblait associé à la SGM à 6 mois chez les patients sous gemcitabine en monothérapie ou en association, avec une augmentation de la survie métastatique chez les patients A/A (OR=0,004 et OR=0,1). Ce SNP entraîne une variation synonyme (Val502=). Le SLC22A2 est un transporteur non spécifique présent à la surface des reins. Aucune donnée dans la littérature n'est disponible quant à la signification de cette variation.

Les **rs272879** sur **SLC22A4** et **rs274558** sur **SLC22A5** étaient associés de la même façon à la survenue de TH sous CT à base de gemcitabine et toute chimiothérapie confondue.

Respectivement les patients GG ou AA avaient une augmentation du risque de survenue de TH (OR=4,11). Conformément aux données de la littérature ces deux SNPs agissent dans le même « haplo-block ». Ils semblent tous les 2 impliqués dans les mécanismes inflammatoires surtout décrits dans la maladie de Crohn (59).

✓ La famille des ABC appelés aussi *Multidrug Resistance Protein (MRP)*

Onze SNPs sur 6 gènes différents d'ABC ont été mis en évidence dans ce travail.

Deux SNPs étaient présents sur ABCB4 : le **rs2274405** et **rs2274406**. Pour ces 2 variations, la présence de l'allèle mineur semblait associée à une diminution du risque de survenue de TD≥ G2. Un travail récent a montré qu'un polymorphisme entraînant une augmentation d'expression d'ABCC4 était associé à une augmentation de la concentration de 5FU intracellulaire et ainsi à une meilleure réponse à la drogue(60). En effet, ABCC4 est un transporteur permettant la régulation du taux de nucléotides intracellulaires.

o Les enzymes de la phase I: Les cytochromes

Ce sont des protéines, associées à la membrane, impliquées dans l'oxydo-réduction des métabolites endogènes (vitamine D par exemple) ou exogènes (famille 1 à 3). Ces protéines sont ubiquitaires, leur expression est principalement hépatique avec des particularités en fonction des familles et sous familles.

Dans ce travail, 24 SNPs portant sur 14 gènes différents de cytochrome ont été trouvés comme associés à un plusieurs des critères d'évaluation de toxicité ou de réponse au traitement. 8 SNPs étaient retrouvés significativement associés dans plusieurs sous-groupes.

L'interprétation du lien génotype-phénotype pour les cytochromes est complexe. En effet, ces enzymes très ubiquitaires jouent un rôle dans de nombreux mécanismes, qu'ils soient endogènes ou exogènes.

Par exemple, le génotype C/C **rs1056836** portant sur le **CYP1B1** était associé à un plus grand nombre de TH chez les patients traités par FOLFIRINOX ou CT à base de 5FU mais à une diminution du nombre de TD dans notre travail. Ce cytochrome est connu comme impliqué dans le métabolisme des œstrogènes. Le génotype G/G sur rs1056386 semble entraîner une

augmentation de l'activité enzymatique du cytochrome et ainsi pourrait être associé à une augmentation du risque de survenue de certains cancers (61,62).

o Les enzymes de phase II

Schématiquement les enzymes de phase II sont impliquées dans le catabolisme et « désactivent » les drogues actives par des mécanismes divers de phosphorylation, glucuronidation....

Ceci explique en partie le fait que la plupart des SNPs sur ces enzymes soient retrouvés significativement associés à la survenue de toxicités. Dans les données de toxicités on trouvait 15 SNPs portant sur 1 des gènes des enzymes de phase II de la famille des CHST et 6 SNPS sur les gènes de la famille des GST.

Six SNPs différents sur *CHST3* étaient associés à la survenue de TH sous gemcitabine en monothérapie.

CHST3 est une chondroïtine sulfo-transferase attachée à un glycoaminoglycane. Les protéines de la famille des CHST jouent un rôle dans la signalisation intra-cellulaire via la voie RAS(63) mais pourraient aussi jouer un rôle synergique sur l'apoptose induite par la gemcitabine (64)

C. Avantages et limites de ce travail

Nous montrons ici la faisabilité d'une approche globale du patient en incluant des critères clinico-biologiques et génotypiques. L'ensemble des résultats est cohérent avec les données disponibles de la littérature. A notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude de pharmacogénétique chez des patients traités par FOLFIRINOX. Ce travail rétrospectif manque cependant de puissance, les effectifs de chaque groupe étant faibles. Il est prévu de le compléter par une étude de plus grande ampleur, incluant d'autres critères comme la sarcopénie. Ceci nous permettra de faire une analyse multivariée et de définir les critères impactant le plus significativement la réponse, en termes d'efficacité et de toxicité aux chimiothérapies. Nous pourrions, de plus, analyser certains SNPs en «haploblocs » et définir des groupes de SNPs ayant le même impact fonctionnel.

A terme l'objectif serait de pouvoir, à partir de ces données, définir un algorithme permettant de prédire le profil d'absorption des différentes chimiothérapies afin d'anticiper la survenue de

toxicités ou la réponse au traitement et adapter la prise en charge aux caractéristiques intrinsèques du patient.

L'utilisation de la puce DMET nous a permis d'identifier des SNPs non décrits dans la littérature comme impliqués dans la réponse à l'un des médicaments prescrits. Même si la plupart des SNPs sont en région non codantes ils semblent modifier la réponse au traitement.

Ce travail ouvre une perspective de caractérisation globale des voies du métabolisme et pourrait être complété par une étude de RNA-seq sur hépatocytes, afin de comprendre l'impact de ces SNPs sur l'expression.

VI. Conclusion

Nous avons dans ce travail montré la faisabilité d'une approche globale du patient, clinico-biologico-génétique.

Nos résultats sont prometteurs mais nécessitent des investigations complémentaires. Nous avons identifié 122 SNPs significativement associés à la réponse ou la toxicité sous chimiothérapie chez des patients en cours de traitement pour un adénocarcinome du pancréas : 22 impliqués dans le métabolisme de la gemcitabine en monothérapie, 31 au métabolisme de la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX, 43 chez les patients traités par CT à base de 5FU et 26 chez les patients traités par CT à base de gemcitabine.

Les progrès techniques font de la pharmacogénétique une discipline applicable à la pratique médicale courante, mais les résultats des différents travaux sont d'interprétation délicate. Des études de grande ampleur, prospectives sont, à ce jour, indispensables à la validation de ces résultats.

Une étude de plus grande ampleur incluant 279 patients issus de l'essai Prodigé 35 (FFCD) : 92 patients traités par FIRGEM et 184 patients traités par FOLFIRINOX est prévue pour confirmer et compléter ces résultats.

VII. Références

1. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
2. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du pancréas - Maladie - Épidémiologie [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/maladie/epidemiologie.html>
3. Bouvier A-M, David M, Jooste V, Chauvenet M, Lepage C, Faivre J. Rising incidence of pancreatic cancer in France. *Pancreas*. 2010 Nov;39(8):1243–6.
4. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73–85.
5. Carrera S, Sancho A, Azkona E, Azkuna J, Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Jun 28;15(1):9.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200–10.
7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073–81.
8. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011–24.
9. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for

- patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997 Jun 1;15(6):2403–13.
10. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–6.
 11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–703.
 12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9.
 13. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):295–301.
 14. Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity – Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev*. 2016 Nov 1;50:23–34.
 15. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2240–7.
 16. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Aug 28;376(9742):687–97.

17. Haute Autorité de Santé - TARCEVA [Internet]. [cited 2017 Aug 16]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1260373/en/tarceva
18. Chung V, McDonough S, Philip PA, Cardin D, Wang-Gillam A, Hui L, et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):516–22.
19. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):244–50.
20. Boucher O, Laurent-Puig P. Médecine personnalisée en cancérologie digestive Vers un traitement à la carte. Springer. 2013.
21. Netgen. Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2016 Nov 27]. Available from: <http://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-204/Cancer-colorectal-et-sujets-ages-y-a-t-il-une-specificite-de-prise-en-charge>
22. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3457.
23. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2920–6.
24. Srdic D, Plestina S, Sverko-Peternac A, Nikolac N, Simundic A-M, Samarzija M. Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016 Nov;24(11):4495–502.

25. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003 Jan 27;88(2):181–6.
26. Cézé N, Thibault G, Goujon G, Viguier J, Watier H, Dorval E, et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Nov;68(5):1305–13.
27. Fleming RA, Milano G, Thyss A, Etienne MC, Renée N, Schneider M, et al. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Res*. 1992 May 15;52(10):2899–902.
28. van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 2004 May 1;40(7):939–50.
29. Ciccolini J. DPD deficiency in patients treated with fluorouracil. *Lancet Oncol*. 2015 Dec 1;16(16):1574–6.
30. Launay M, Dahan L, Duval M, Rodallec A, Milano G, Duluc M, et al. Beating the odds: efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jan 1;81(1):124–30.
31. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 May;11(5):665–72.
32. Serdjebi C, Seitz J-F, Ciccolini J, Duluc M, Norguet E, Fina F, et al. Rapid deaminator status is associated with poor clinical outcome in pancreatic cancer patients treated with a gemcitabine-based regimen. *Pharmacogenomics*. 2013 Jul;14(9):1047–51.
33. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Oct;92(4):414–7.
34. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. 5-fluorouracile : données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. </data/revues/03998320/00260001/38/>

- [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2017 Jul 20]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/98905>
35. Fluoropyrimidine Pathway, Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Jul 20]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165291507>
 36. Fluoropyrimidine Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA150653776>
 37. Bash-Imam Z, Thérizols G, Vincent A, Lafôrets F, Espinoza MP, Pion N, et al. Translational reprogramming of colorectal cancer cells induced by 5-fluorouracil through a miRNA-dependent mechanism. *Oncotarget*. 2017 May 4;8(28):46219–33.
 38. Dean L. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/>
 39. Antimetabolite Pathway - Folate Cycle, Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Jul 20]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165291575>
 40. Irinotecan Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2001>
 41. cisplatin [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449014>
 42. Les alkylants doubles brins [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct06.php
 43. Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jan 1;77(1):5–18.
 44. Kalman LV, Agúndez J, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvala S, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Feb;99(2):172–85.

45. irinotecan [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Jul 28]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450085>
46. Etienne-Grimaldi M-C, Boyer J-C, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M-A, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 juin;29(3):219–37.
47. Sissung TM, English BC, Venzon D, Figg WD, Deeken JF. Clinical pharmacology and pharmacogenetics in a genomics era: the DMET platform. *Pharmacogenomics*. 2010 Jan;11(1):89–103.
48. d'Engremont C, Vernerey D, Pointet A-L, Simone G, Fein F, Heyd B, et al. Additive value of pre-operative and one-month post-operative lymphocyte count for death-risk stratification in patients with resectable pancreatic cancer: a multicentric study. *BMC Cancer*. 2016 Oct 26;16(1):823.
49. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Nov 15;15(22):6973–9.
50. Annotation of CPIC Guideline for fluorouracil and DPYD [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166122686>
51. Annotation of PRO Guideline for irinotecan and UGT1A1 [Internet]. PharmGKB. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166127626>
52. Ding X, Chen W, Fan H, Zhu B. Cytidine deaminase polymorphism predicts toxicity of gemcitabine-based chemotherapy. *Gene*. 2015 Mar 15;559(1):31–7.
53. Khatri A, Williams BW, Fisher J, Brundage RC, Gurvich VJ, Lis LG, et al. SLC28A3 genotype and gemcitabine rate of infusion affect dFdCTP metabolite disposition in patients with solid tumours. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):304–12.
54. McLean C, Wilson A, Kim RB. Impact of Transporter Polymorphisms on Drug Development: Is It Clinically Significant? *J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;56 Suppl 7:S40-58.

55. Huang L, Zhang T, Xie C, Liao X, Yu Q, Feng J, et al. SLCO1B1 and SLC19A1 Gene Variants and Irinotecan-Induced Rapid Response and Survival: A Prospective Multicenter Pharmacogenetics Study of Metastatic Colorectal Cancer. *PLOS ONE*. 2013 Oct 15;8(10):e77223.
56. Crona DJ, Ramirez J, Qiao W, de Graan A-J, Ratain MJ, van Schaik RHN, et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study. *Pharmacogenomics J*. 2016 Feb;16(1):54–9.
57. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Sep;22(9):659–66.
58. Di Paolo A, Polillo M, Capecchi M, Cervetti G, Baratè C, Angelini S, et al. The c.480C>G polymorphism of hOCT1 influences imatinib clearance in patients affected by chronic myeloid leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2014 Aug;14(4):328–35.
59. Genes and Immunity - Sequence variation, linkage disequilibrium and association with Crohn's disease on chromosome 5q31 [Internet]. [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://www.nature.com/gene/journal/v7/n5/full/6364307a.html>
60. Chen Q, Meng F, Wang L, Mao Y, Zhou H, Hua D, et al. A polymorphism in ABCC4 is related to efficacy of 5-FU/capecitabine-based chemotherapy in colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 1;7(1):7059.
61. Vrana D, Novotny J, Holcatova I, Hlavata I, Soucek P. CYP1B1 gene polymorphism modifies pancreatic cancer risk but not survival. *Neoplasma*. 2010;57(1):15–9.
62. The CYP1B1 Gene, Estrogen Metabolism, and Cancer Risk [Internet]. *Gene Food*. 2016 [cited 2017 Aug 15]. Available from: <https://www.mygenefood.com/cyp1b1-gene-estrogen-metabolism-cancer-risk/>

63. Klüppel M, Samavarchi-Tehrani P, Liu K, Wrana JL, Hinek A. C4ST-1/CHST11-controlled chondroitin sulfation interferes with oncogenic HRAS signaling in Costello syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012 Aug;20(8):870–7.
64. Ferro M, Giuberti G, Zappavigna S, Perdonà S, Facchini G, Sperlongano P, et al. Chondroitin sulphate enhances the antitumor activity of gemcitabine and mitomycin-C in bladder cancer cells with different mechanisms. *Oncol Rep.* 2012 Feb;27(2):409–15.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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