



**HAL**  
open science

# Impact de l'utilisation du test Oncotype DX® sur les décisions de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+ HER2-

Bertrand Kaepelin

► **To cite this version:**

Bertrand Kaepelin. Impact de l'utilisation du test Oncotype DX® sur les décisions de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+ HER2-. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02089961

**HAL Id: dumas-02089961**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02089961>**

Submitted on 4 Apr 2019

**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.

**Impact de l'utilisation du test Oncotype DX® sur les décisions de  
chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+ HER2-**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 29 Octobre 2018**

**Par Monsieur Bertrand KAEPPELIN**

**Né le 18 avril 1987 à Paris 15eme (75)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIQUE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur COWEN Didier</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur BOUBLI Léon</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur CRAVELLO Ludovic</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur MOUYSSSET Jean-Loup</b>	<b>Assesseur</b>



**Impact de l'utilisation du test Oncotype DX® sur les décisions de  
chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein RH+ HER2-**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 29 Octobre 2018**

**Par Monsieur Bertrand KAEPPELIN**

**Né le 18 avril 1987 à Paris 15eme (75)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIQUE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur COWEN Didier</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur BOUBLI Léon</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur CRAVELLO Ludovic</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur MOUYSSSET Jean-Loup</b>	<b>Assesseur</b>

# 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

**Assesseurs :**

- \* 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 universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> 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

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

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

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
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  
SASTRE Bernard  
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  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## 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.)



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

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

**2016**

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

**2017**

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

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
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 Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
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**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES 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)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

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)  
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)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (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)  
DUBOURG Grégory (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) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
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)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-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)  
LAMBAUDIE Eric (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) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

**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) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 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)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETTELLE 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)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

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)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR 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)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **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)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème 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)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

#### **NEPHROLOGIE 5203**

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

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

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

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
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)

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

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**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)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGÉON Fabienne (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Cowen, pour la direction de cette thèse, son accueil dans son service de radiothérapie, son enseignement, sa disponibilité, sa bonne humeur, sa confiance qu'il a placé en moi pour perfectionner mon apprentissage de l'oncologie radiothérapie dans son service. En espérant continuer ma formation dans son service pendant de nombreuses années.

Au Docteur Mouysset, pour sa participation à mon jury de thèse, son aide précieuse dans la réalisation de ce travail, et pour m'avoir permis de découvrir le Centre Ressource.

Au Professeur Boubli, pour sa participation à mon jury de thèse, son expertise en oncogénologie et son implication en RCP pour avoir pu permettre ce travail.

Au Professeur Cravello, pour sa participation à mon jury de thèse et l'intérêt qu'il porte à ce travail.

Au Docteur Padovani pour son accompagnement durant toutes ces années, sa disponibilité, son écoute, son investissement important dans notre enseignement, son sens critique et son empathie dans laquelle je me retrouve.

Au Docteur Murraciale pour la transmission de sa passion pour l'oncologie et la médecine en générale, ses connaissances et sa rigueur.

Un grand merci à Thomas, Cédric, Caroline, Amira et Aurélie pour mes deux virées varoises qui ont été une grande source d'apprentissage, d'échanges humains, de joies, de coupe du monde et de prise de poids ;-)

A tous les chefs qui m'ont permis durant ces cinq années de découvrir cette spécialité si intense scientifiquement et humainement.

A tout le personnel paramédical dévoué aux patients (et à instruire les internes) que j'ai eu la chance de rencontrer aussi bien en oncologie médicale à l'AP-HM ou à l'IPC ainsi que dans les différents services de Radiothérapie de Sainte Catherine à Avignon, La Croix Rouge à Toulon, à l'IPC, à la Timone ou à l'hôpital Nord.

Particulièrement à tous les manipulateurs et l'équipe de physique de l'AP-HM qui ont eu la patience de m'apprendre les bases techniques de la radiothérapie.

A mes parents pour leur soutien, depuis le début, dans ce long chemin pour devenir médecin, pour leur confiance, pour leur amour et pour l'exemple qu'est leur couple.

A Elisabeth mon amour, LA femme de ma vie, qui m'aura soutenu comme personne durant toutes ces années, pour sa joie de vivre, sa simplicité dans les relations humaines. Que notre couple et l'amour issue de celui-ci soit le socle d'une vie familiale la plus complète possible tant sur le plan professionnel que sociale.

A Baptiste, le fruit de notre amour, qui illumine notre vie par sa joie de vivre !

A mes frères et soeur et belle famille pour leur soutien et la formidable cousinade créée !

A tous les internes qui ont bien voulu m'accueillir en tant que "parisien" dans cette si belle région de France. Big Up particulier à la team 50 Nuances de Gy : Alban, Rémi, Isabelle, Benoît, Pierre, Wassim, MorgX, Marie-Aimée, Violaine, Marie, Laure et Amir.

A ma première colloque marseillaise (ALAP) avec Nicolas et Romain qui a pu confirmer une belle amitié !

A tous mes amis de l'externat de Bichat et d'ailleurs : Gauthier, Marie, Pauline, Thibault, Fanny, Pierre Antoine, Benjamin, Candice, Arnaud, Anaïs et bien d'autres...

A ma merveilleuse sous colle : Louis, Martin et Pierre.

A tous mes amis d'ici et d'ailleurs depuis plus de 30 ans (et oui !).

## SOMMAIRE

### REMERCIEMENTS

ARTICLE .....	2
INTRODUCTION.....	2
PATIENTS ET METHODES .....	5
RESULTATS .....	6
DISCUSSION .....	17
CONCLUSION .....	19
RÉSUMÉ.....	20
PUBLICATION .....	21
RÉFÉRENCES.....	22
SERMENT D’HIPPOCRATE .....	25

## ARTICLE

### INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France avec environ 59 000 nouveaux cas estimés en 2017, soit 31% de l'ensemble des cancers chez la femme [1].

Ce cancer présente un taux élevé de survie tous stades confondus (avec une survie moyenne à 5 ans estimée à environ 85 %) ce qui est en partie lié au diagnostic précoce et à l'amélioration des thérapeutiques. Toutefois, le cancer du sein demeure une maladie hétérogène dont le pronostic, la survie et le taux de récurrence sont variables.

Dans le cancer du sein localisé, les critères usuels décisionnels pour les indications des traitements adjuvants sont : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le grade tumoral, l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), la surexpression de HER2, l'évaluation de la prolifération notamment par le Ki67 et la présence d'embolies vasculo-lymphatiques (EVL) [2].

Toutefois, certains de ces critères sont imparfaits en matière de reproductibilité, notamment à cause d'un manque de standardisation. De ce fait, 60 à 70 % des patientes atteintes d'un cancer avec récepteurs hormonaux positifs et statut HER2 négatif sont traitées par chimiothérapie adjuvante alors que certaines études estiment que moins de 10 % d'entre elles en tirent un bénéfice [3-5]. Or, la chimiothérapie présente une toxicité importante tant sur le plan physique que sur le plan cognitivocomportemental et peut entraîner des effets secondaires au long cours. Enfin, le coût sociétal direct (cures de chimiothérapie) et indirect (arrêts de travail, baisse de productivité) de ces traitements adjuvants est non négligeable [6].

Tout comme le traitement chirurgical a radicalement été modifié depuis deux décennies avec le développement des traitements conservateurs et l'avènement de la procédure « ganglion sentinelle », les indications de ces traitements adjuvants sont en pleine évolution. De nouveaux outils tels que les signatures génomiques sont disponibles en complément des critères usuels décisionnels.

La signature génomique Oncotype DX® appartient aux nouveaux outils décisionnels. Il s'agit d'un test multigénique pronostique (évaluant le risque de récurrence à 10 ans) et prédictif (estimant l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur le risque de récurrence) basé sur l'analyse de l'expression de 21 gènes (16 gènes liés au cancer du sein et 5 gènes de référence) et

permettant de définir un « Recurrence Score (RS) » (score quantitatif allant de 0 à 100). L'ARN messager (ARNm) de ces gènes est analysé par RT-PCR sur un échantillon de tissu tumoral prélevé lors de la chirurgie.

Le caractère pronostique du RS a initialement été validé avec la cohorte de patientes issue de l'étude NSABP-B14 présentant un cancer du sein invasif à un stade précoce, ménopausées ou non, avec une tumeur présentant des récepteurs aux œstrogènes positifs, un statut HER2 négatif, sans atteinte ganglionnaire et ayant reçu un traitement hormonal par Tamoxifène [7].

Par la suite, le caractère prédictif de la réponse à la chimiothérapie a été validé à partir de la cohorte de patientes de l'essai NSABP-20 regroupant des patientes dont les caractéristiques sont similaires à celles de l'étude NSABP-B14 [5]. Enfin, le caractère pronostique et prédictif de la réponse à la chimiothérapie du RS a été validé avec la cohorte de patientes de l'étude SWOG- 8814 constituée de patientes ménopausées avec une tumeur présentant des récepteurs aux estrogènes positifs, un statut HER2 négatif, une atteinte ganglionnaire et ayant reçu un traitement hormonal par Tamoxifène seul ou associé à une chimiothérapie [8].

A partir de ces études une première classification en trois groupes selon le RS a été proposée : Risque Faible : <18 ; Risque Intermédiaire : 18-30 ; Risque Élevé : >30.

Après ajustement une deuxième classification a été proposée récemment : Risque Faible <11 ; Risque Intermédiaire : 11-25 ; Risque Élevé : >25. Cette dernière a été utilisée dans l'étude TAILORx présentée en 2018 à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cette étude majeure portait sur 10 273 patientes (RH+, HER2 non surexprimé, pN0) dont 6711 avaient un « score de récurrence » intermédiaire (compris entre 11 et 25 inclus). Ces patientes étaient randomisées entre 2 bras : hormonothérapie seule versus chimiothérapie plus hormonothérapie. Les résultats de cette étude confirment la pertinence de cette nouvelle classification : avec presque 10 ans de suivi, un traitement par hormonothérapie seule n'est pas inférieur à l'association chimiothérapie puis hormonothérapie dans ce groupe intermédiaire. De plus les patientes ayant un RS<11 présentaient une survie sans récurrence à 5 et 9 ans respectivement de 99 et 97% [9]. Cette étude estime ainsi que seulement 30% des patientes ayant un cancer luminal pN0 bénéficieraient de la chimiothérapie adjuvante.

L'utilisation du test Oncotype DX® est recommandée par les sociétés savantes d'oncologie européennes (European Society For Medical Oncology) et américaines (ASCO), ainsi que par certaines recommandations internationales comme St Gallen, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Actuellement en France les signatures moléculaires sont prises en charge à titre dérogatoire dans le cadre du Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) à hauteur de 1849 euros par acte, mais les indications sont pour le moment assez vagues :

- évaluation de la probabilité de récurrence à distance à dix ans (évaluation pronostique)
- évaluation du bénéfice anticipé de la chimiothérapie adjuvante (évaluation prédictive)
- classification moléculaire de la tumeur.

L'arrivée des signatures génomiques en 2014 en France devait permettre d'homogénéiser les recommandations de prise en charge adjuvante des cancers du sein pour lesquelles il n'existe pas de standards (multitude de référentiels locaux et internationaux).

Au-delà d'une prise en charge plus homogène, l'apport de ces tests est double : diminuer les indications de chimiothérapie pour des patientes qui n'en tireraient pas ou peu de bénéfice et identifier les patientes ayant un bas risque « clinique » mais un haut risque « génomique » qui présenteraient un avantage à recevoir une chimiothérapie.

Dans le cadre de cette étude, nous avons rediscuté des dossiers de patientes ayant bénéficié du test Oncotype DX<sup>®</sup>, en aveugle du résultat, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) « sein gynécologie » à l'hôpital Nord à Marseille, pour déterminer quelles auraient été les indications de chimiothérapie en se basant uniquement sur les critères cliniques et histologiques habituels.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'utilisation du test Oncotype DX<sup>®</sup> sur les décisions d'indications de chimiothérapie adjuvante, lors de RCP spécialisées en sénologie. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du poids des marqueurs pronostiques et prédictifs consensuels sur la décision de la RCP en aveugle du test Oncotype DX<sup>®</sup>, ainsi que l'évaluation de la pertinence des indications actuelles de ce test au sein de notre cohorte d'étude.



## PATIENTS ET METHODES

Nous avons rétrospectivement évalué les dossiers des patientes ayant été opérées (sans résidu tumoral : R0) d'un cancer du sein entre août 2014 et juillet 2018 dans deux cliniques à Aix-en-Provence : la clinique La Provençale et la maternité de l'Etoile.

Les patientes présentaient toutes un cancer du sein infiltrant localisé, avec des récepteurs aux estrogènes positifs, un statut HER2 négatif, avec ou sans atteinte ganglionnaire (jusqu'à trois ganglions atteints) et avaient bénéficié d'un test Oncotype DX® car il existait un doute sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

Les traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie), s'ils étaient indiqués, ont été réalisés soit à Aix-en-Provence, soit à l'Hôpital Nord à Marseille.

Les différents facteurs pronostiques et prédictifs ont été recueillis : l'âge de la patiente, le statut ménopausique, la taille de la tumeur, le type histologique, le grade histopronostique (d'Elston et Ellis), le pourcentage d'expression du Ki67, le statut des récepteurs hormonaux (expression de RE et de RP avec un seuil de positivité de 10%), la présence d'emboles lympho-vasculaires et l'atteinte ganglionnaire.

Tous les dossiers des patientes ont été présentés deux fois en RCP : une fois en aveugle du résultat du test Oncotype DX® et l'autre en ayant la connaissance de celui-ci. Les propositions thérapeutiques (chimiothérapie adjuvante et traitement hormonal ou traitement hormonal seul) avec et sans l'aide de la signature génomique ont été colligées.

Les variables continues ont été analysées par le test *t* de Welch, le test de Kruskal-Wallis ou le test de Mann-Whitney selon le nombre de patientes par groupe.

Les variables catégorielles ont été analysées par le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test de Fisher. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel R[10].

## RESULTATS

### Caractéristiques des patientes et des tumeurs

Cent dix patientes ont été incluses dans cette cohorte (Tableau 1). La moyenne d'âge était de 60,6 ans (31-85 ans). Quarante-huit patientes (72,7%) étaient ménopausées. Quarante-huit patientes (80,0%) présentaient un Carcinome Infiltrant de type Non Spécifique (CINS), vingt-deux (20,0%) un Carcinome Lobulaire Infiltrant (CLI). Soixante-dix-sept patientes (70%) n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire.

Le résultat moyen du RS était de 18,1 (0-56). Selon la classification initiale utilisée jusqu'à la publication récente de l'essai TAILORx [9], cinquante-huit patientes (53%) étaient dans le groupe à risque faible (RS<18), quarante-trois (39%) dans le groupe intermédiaire (RS 18-30) et neuf patientes (8%) dans le groupe à risque élevé (RS>30).

**Tableau 1** Caractéristiques de la population (n=110).

Caractéristiques	n	(%)
Statut hormonal	Non ménopausée	30 (27)
	Ménopausée	80 (73)
Histologie	CINS	88 (80)
	CLI	22 (20)
Taille tumorale	≤ 2 cm	59 (54)
	>2 cm	51 (46)
Grade	1	14 (13)
	2	73 (66)
	3	23 (21)
Récepteurs à la progestérone	Positifs	82 (75)
	Négatifs	28 (25)
Récepteurs aux œstrogènes	Positifs	110 (100)
	Négatifs	0 (0)
Atteinte ganglionnaire	pN0	77 (70)
	pN1a	24 (22)
	pN1mi	9 (8)
Emboles	Non	104 (95)
	Oui	6 (5)
Ki67	<20	64 (58)
	≥20	46 (42)
RS (Avant TAILORx)	Risque Faible (<18)	58 (53)
	Intermédiaire (18-30)	43 (39)
	Risque Élevé (>30)	9 (8)

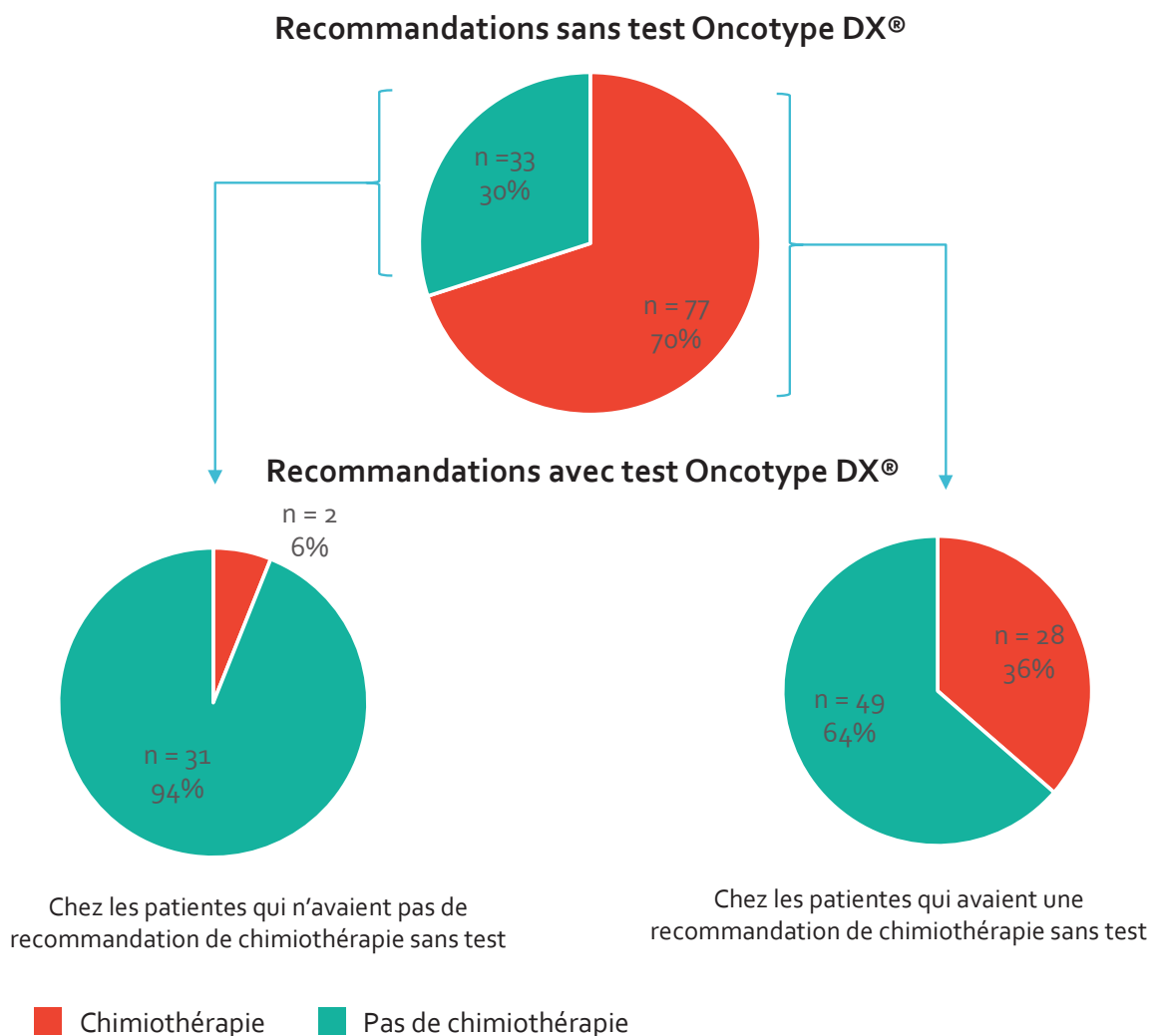
## Changement de stratégie thérapeutique

Dans la majorité des cas, le test Oncotype DX® a permis une désescalade thérapeutique. Sur les 110 patientes, 51 (46%) ont eu un changement de recommandation de traitement qui s'est traduit par une désescalade thérapeutique pour 49 patientes (44%) et une escalade thérapeutique pour 2 patientes (2%).

Sur les 77 patientes ayant une indication de chimiothérapie sans le test, 49 (64%) n'avaient pas d'indication avec le test (Figure 1).

Sur les 33 patientes qui n'avaient pas d'indication de chimiothérapie sans le test, 2 patientes (Tableau 2) (6%) avaient une indication avec le test.

La proportion de patientes ayant une recommandation de chimiothérapie est passée de 70% sans test à 27% avec le test.



**Figure 1 :** Changement de recommandations selon la décision sans test.

**Tableau 2 :** Caractéristiques des 2 patientes ayant un bas risque « clinique » mais un haut risque « génomique »

Âge	Ménopause	Histologie	pT	pN	Grade	Ki67%	RE%	RP%	Emboles	RS
58	oui	CINS	T2	0 (0/3sn)	2	10	100	80	non	27
53	oui	CINS	pT1c	0 (0/2sn)	2	15	70	60	non	40

Les recommandations de chimiothérapie avec et sans l'aide du test par groupe de risque sont listées dans le Tableau 3.

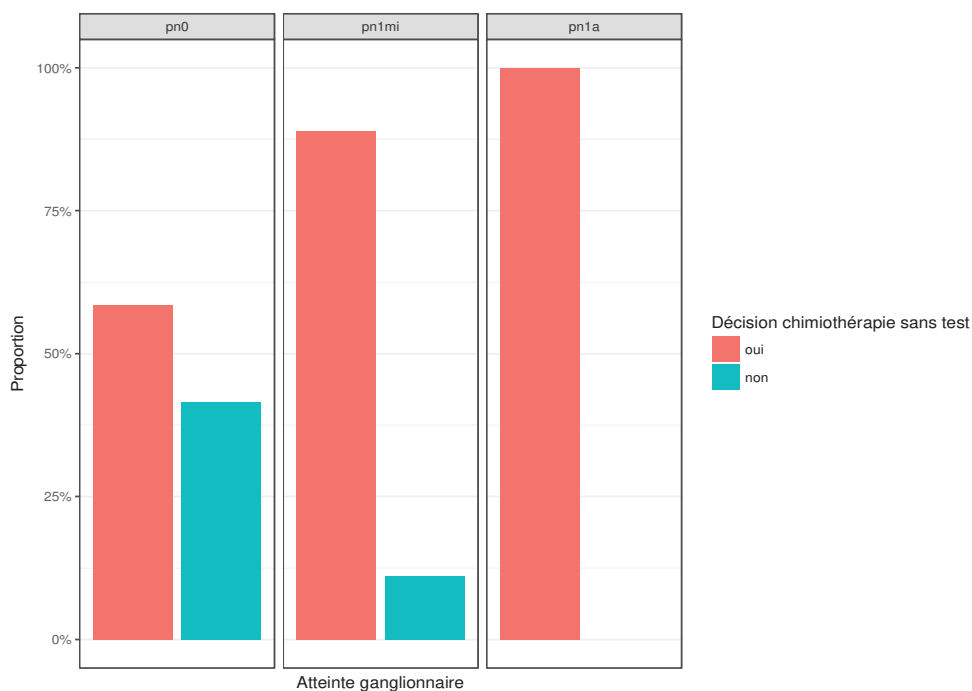
Les décisions de chimiothérapie avec l'aide du test semblaient suivre le Recurrence Score pour le groupe à risque élevé et pour le groupe à risque faible. Une seule patiente dans le groupe à risque faible avait une indication de chimiothérapie. Il s'agissait d'une patiente de 41 ans opérée par mastectomie et curage axillaire retrouvant un CINS pT1c (multifocal) pN1a (un ganglion de 3mm en rupture capsulaire) de grade 2 avec un Ki67 à 20%, RE +, RP+, sans embole vasculo-lymphatique.

**Tableau 3 :** Changement d'indication de chimiothérapie par groupe de risque

	Nombre de patientes	Indication de chimiothérapie	
		Sans test	Avec test
RS Bas (<18)	58	33 (57)	1 (2)
RS Intermédiaire (18-30)	43	36 (84)	20 (47)
RS Élevé (>30)	9	8 (89)	9 (100)
Total	110	77 (70)	30 (27)

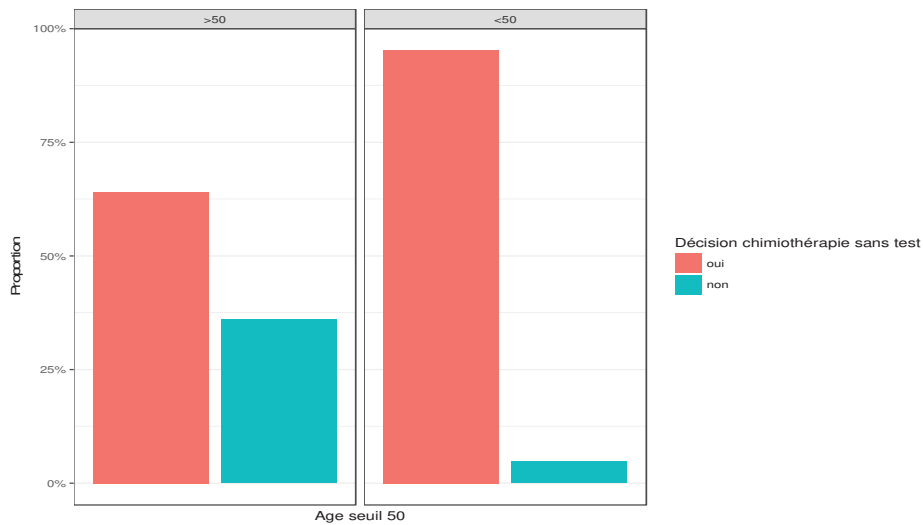
## Corrélation des critères cliniques et histologiques avec la recommandation de chimiothérapie sans test

Le statut ganglionnaire était significativement associé à l'indication de chimiothérapie en analyse univariée ( $p < 0,001$ ) (Figure 2). Les 24 patientes ayant une atteinte ganglionnaire macrométastatique (pN1a) avaient une indication de chimiothérapie à l'issue de la RCP. Huit patientes sur les 9 (89%) qui présentaient une atteinte ganglionnaire micrométastatique (pN1mi) avaient une indication de chimiothérapie. Quarante-cinq patientes (58%) sur les 77 patientes pN0 avaient une indication de chimiothérapie sans le test.



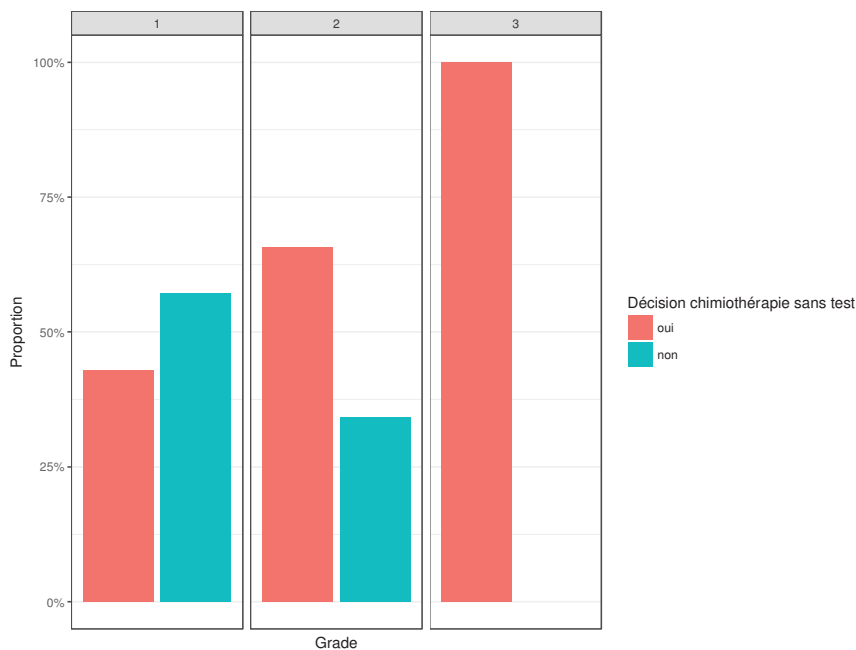
**Figure 2 : Décision de chimiothérapie selon l'atteinte ganglionnaire**

L'âge inférieur à 50 ans était significativement associé à la décision de chimiothérapie en analyse univariée ( $p < 0,011$ ) (Figure 3).



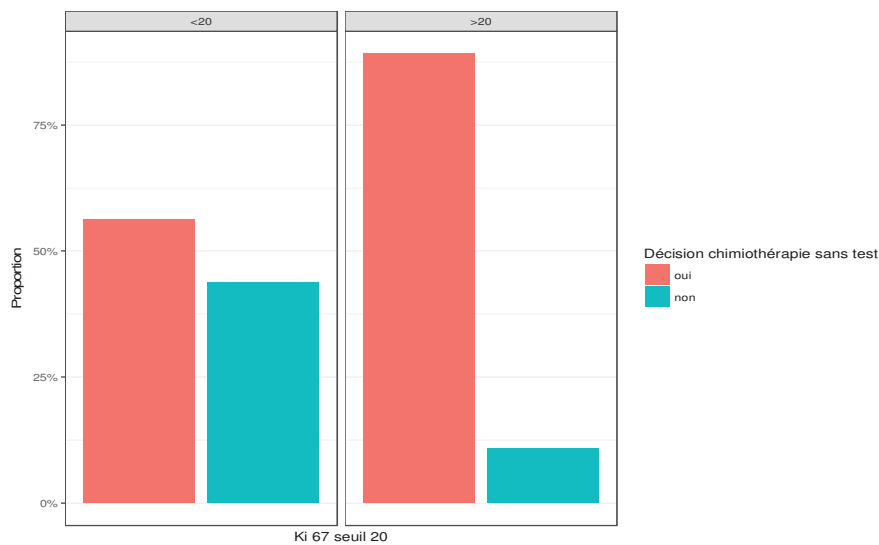
**Figure 3 : Décision de chimiothérapie selon l'âge**

Un grade élevé était significativement associé à la décision de chimiothérapie en analyse univariée ( $p < 0,001$ ). Ainsi, tous les grades 3 avaient une indication de chimiothérapie, contre 66% des grades 2 et 43% des grades 1 (Figure 4).



**Figure 4 : Décision de chimiothérapie selon le grade**

Un Ki67  $\geq 20$  % était également significativement associé à la décision de chimiothérapie en analyse univariée (89% vs 11%) ( $p < 0,001$ ) (Figure 5).



**Figure 5 : Décision de chimiothérapie selon le Ki67**

En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de décision de chimiothérapie selon la taille ( $\geq$  ou  $< T2$ ), le statut des récepteurs à la progestérone, le statut hormonal et la présence d'embolies.

### Corrélation des critères cliniques et histologiques avec la recommandation de chimiothérapie avec le test

L'atteinte ganglionnaire n'était pas significativement associée à la décision de chimiothérapie avec l'aide du test.

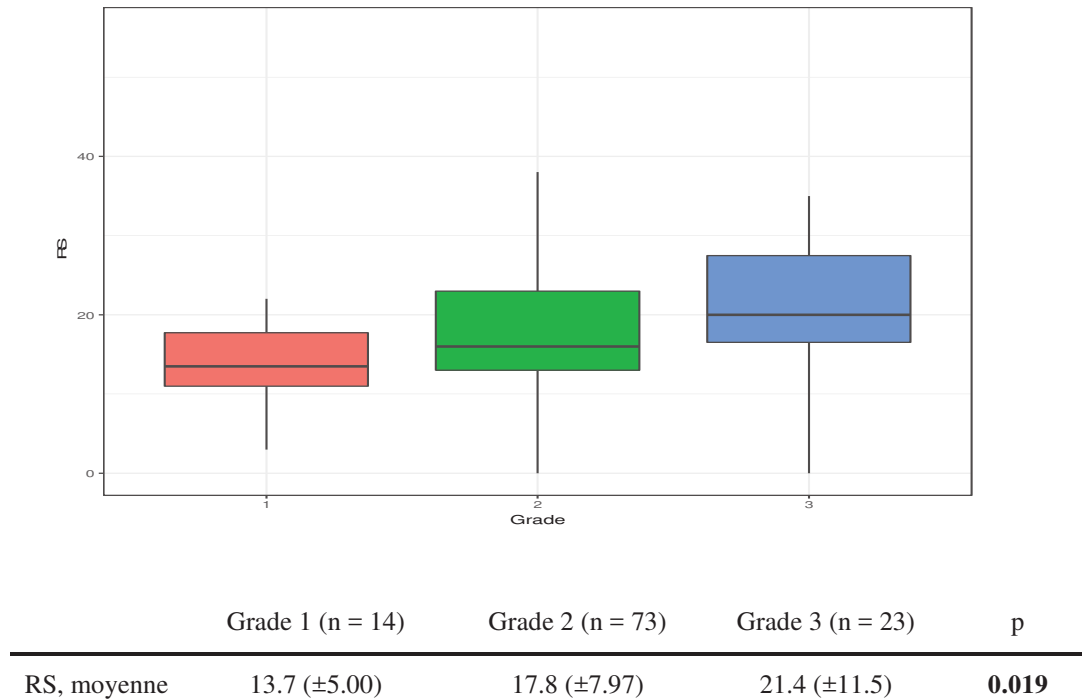
En effet, seulement 10 patientes sur les 24 (42%) ayant une atteinte ganglionnaire macrométastatique (pN1a) avaient une indication de chimiothérapie adjuvante avec le résultat du test. Seulement une patiente sur les 9 (11%) ayant une atteinte ganglionnaire micrométastatique (pN1mi) avait une indication de chimiothérapie avec le résultat du test.

Dix-neuf patientes sur les 77 pN0 (24%) avaient une indication de chimiothérapie avec le test. L'âge, avec un seuil à 50 ans, n'était pas significativement associé à la décision de chimiothérapie avec l'aide du test.

En revanche un grade élevé ( $p < 0,01$ ), la valeur du  $Ki67 \geq 20\%$  ( $p < 0,01$ ) et la présence d'embolies ( $p = 0,046$ ) étaient corrélés à la décision de chimiothérapie en analyse univariée.

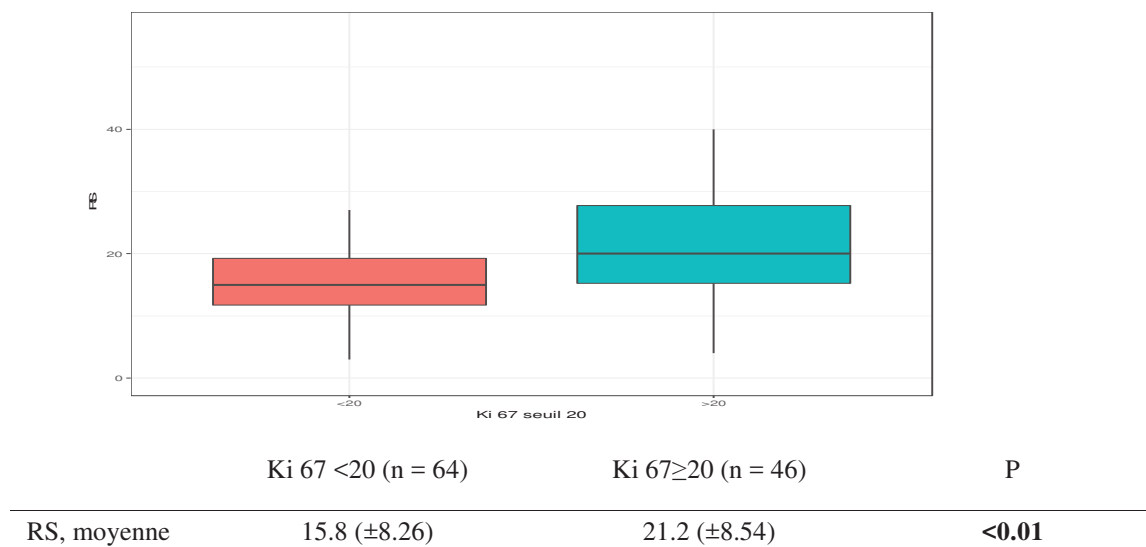
## Corrélation des critères cliniques et histologiques avec le Recurrence Score

En analysant le RS comme une variable continue, nous avons pu mettre en évidence une corrélation positive entre le grade et le RS dans notre cohorte (Figure 6).



**Figure 6 : Moyenne du RS selon le grade**

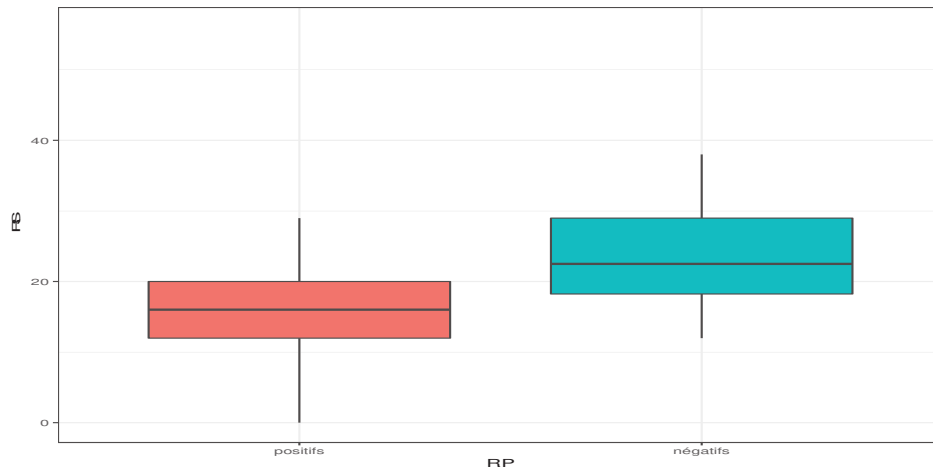
Il existait également une corrélation positive entre un Ki67 $\geq$ 20% et le RS (Figure 7).



**Figure 7 : Moyenne du RS selon le Ki67**



Le statut des récepteurs à la progestérone était quand à lui inversement corrélé au RS (Figure 8). Les autres critères n'étaient pas significativement corrélés au RS comme variable continue.



	RP positifs (n = 82)	RP négatifs (n = 28)	p
RS, moyenne	16.2 ( $\pm 7.25$ )	23.5 ( $\pm 10.5$ )	<0.001

**Figure 8 : Moyenne du RS selon le statut des récepteurs à la progestérone**

En analysant le RS comme une variable catégorielle nous avons également pu mettre en évidence, dans notre cohorte, une corrélation positive entre le grade et un RS élevé (RS>25 dans la nouvelle classification) ( $p=0,013$ ). De plus, aucune patiente avec un grade 1 n'avait de RS>25. Un  $Ki67 \geq 20\%$  ( $p<0,001$ ) et des RP négatifs ( $p<0,01$ ) étaient eux aussi significativement associés à un RS élevé.

**Comparaison des patientes ayant bénéficié du test Oncotype DX® dans notre cohorte avec les propositions d’indications d’utilisation des signatures génomiques de Saint Paul de Vence (2017)**

Les propositions d’indications de Saint Paul de Vence en 2017 pour le recours aux tests génomiques concernent les cancers du sein RE+ / HER2- dans les situations suivantes :

<b>Grade 1</b>	pT2N0 pT1-T2N1
<b>Grade 2</b>	pT1N0 avec Ki67>20% et/ou EVL+ pT2N0 pT1 N1
<b>Grade 3</b>	pT1cN0

Seulement 60 patientes sur les 110 (55%) de notre cohorte répondaient aux critères de Saint Paul de Vence. Chez ces patientes, 70% avaient une indication de chimiothérapie sans le test et seulement 23% avec le test.

Pour les 50 patientes en dehors de ces propositions d’indications la désescalade thérapeutique a été également importante : l’indication de chimiothérapie passait de 70 % sans test à 32 % avec le test (Tableau 4).

**Tableau 4:** Indication de Saint Paul de Vence et changement de stratégie thérapeutique

Indication selon Saint Paul de Vence à réaliser une signature génomique	Nombre de patientes	Indication de chimiothérapie, n (%)	
		Sans test	Avec test
Oui	60	42 (70)	14 (23)
Non	50	35 (70)	16 (32)
Total	110	77 (70)	30 (27)

Qu'il y ait ou non une indication à réaliser une signature génomique selon Saint Paul de Vence, il existait des changements de stratégie thérapeutique dans tous les grades histologique (Tableau 5).

Dans notre cohorte quatorze patientes (13%) présentaient un grade 1. Neuf patientes ont bénéficié du test selon la proposition de Saint Paul de Vence et une seule avait une indication de chimiothérapie avec celui-ci. Les cinq autres patientes ont bénéficié du test alors qu'elles étaient classées pT1N0 et aucune n'avait d'indication de chimiothérapie avec le test (RS respectivement de 10, 10, 12, 14, 18).

Soixante-treize patientes (66%) présentaient un grade 2. Quarante-et-une patientes (56%) étaient dans les indications de Saint Paul de Vence. Parmi celles-ci, 28 (68%) avaient une indication de chimiothérapie sans le test et seulement huit (20%) avec le test.

Pour les 32 patientes qui ont bénéficié d'un test Oncotype DX® en dehors des indications, 17 patientes avaient un cancer classé p<T2N0 avec Ki67<20% et sans embolie, et une seule avait une indication de chimio avec le test (quatre en avaient sans le test).

Deux patientes avaient un cancer classé p>T2N0 (T3 mais lobulaire avec RS à 10 et 15) et n'ont pas eu d'indication de chimiothérapie avec le test.

Douze patientes avaient un pT2N1, elles avaient toutes une indication de chimiothérapie sans test et seulement 6 (50%) avec le test (une seule avait un RS>25).

Une patiente avait un pT3N1 et une autre un pT4N1 ; elles avaient toutes les deux une indication de chimiothérapie avec et sans le test.

Vingt-trois patientes (21%) avaient un grade 3. Toutes ces patientes avaient une indication de chimiothérapie sans l'aide du test. Pour les dix patientes entrant dans les préconisations de Saint Paul de Vence (pT1cN0), cinq ont eu une indication de chimiothérapie avec le test.

Chez les patientes hors indications de Saint Paul de Vence, deux avaient une tumeur de petite taille (pT1bN0) et pourtant présentaient une indication de chimiothérapie avec le test (RS respectif de 32 et 39). Sur les huit patientes classées pT2N0 seulement 3 ont eu une indication de chimiothérapie avec le test. Deux patientes classées pT2N1a (RS à 29 et 56) ont eu une indication de chimiothérapie et une patiente T1cN1a (RS= 20) non.

**Tableau 5 :** Indication de chimiothérapie avec et sans l'aide du test selon le grade

	Indication selon Saint Paul de Vence à réaliser une signature génomique	Nombre de patientes	Indication de chimiothérapie, n (%)	
			Sans test	Avec test
Grade 1	Oui	9	4	1
	Non	5	2	0
	Total grade 1	14	6	1
Grade 2	Oui	41	28	8
	Non	32	20	9
	Total grade 2	73	48	17
Grade 3	Oui	10	10	5
	Non	13	13	7
	Total grade 3	23	23	12
Total		110	77 (70)	30 (27)

## DISCUSSION

Nous avons évalué l'impact de l'utilisation du test Oncotype DX® sur les décisions d'indications de chimiothérapie adjuvante lors de RCP spécialisées en sénologie et montré que près d'une patiente sur deux (46%) a eu une modification de stratégie thérapeutique avec le test Oncotype DX®. Ce résultat est un peu plus important que dans une étude prospective française (37%) mais celle-ci n'incluait que 11% de pN1mi et aucun pN1a [11]. Une analyse poolée d'études prospectives européennes (incluant 527 patientes) retrouvait également un changement de recommandations de traitement plus faible (32%) mais n'incluait que des patientes pN0[12]. Peu d'études ont inclus des patientes pN1a [13,14].

Dans notre étude, les vingt-quatre patientes ayant une atteinte ganglionnaire pN1a avaient une indication de chimiothérapie en aveugle du test comme le recommande encore le NCCN aux Etats-Unis. Seulement dix de ces patientes (42%) ont eu une indication de chimiothérapie avec l'aide du test. Une importante désescalade thérapeutique chez les patientes ayant une atteinte micrométastatique (pN1mi) était également retrouvée.

Dans notre cohorte, le résultat du score RS n'était pas statistiquement différent selon l'atteinte ganglionnaire. Ces résultats sont comparables à ceux d'une analyse récente portant sur plus de 600 000 patientes ayant bénéficié du test OncotypeDX® [15]. Ainsi l'atteinte ganglionnaire ne permettrait pas de prédire la biologie tumorale.

Les données actuelles en faveur de l'utilisation du test Oncotype DX® pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire sont basées, entre autres, sur une analyse rétrospective de l'essai randomisé du SWOGG 8814 incluant uniquement des patientes ayant 1 à 3N+. Celles ayant un RS<18 pourraient se passer de chimiothérapie contrairement aux patientes ayant un RS>30 [16]. Les données récentes de l'essai randomisé prospectif du WGS PlanB Trial incluant des patientes à haut risque clinique ( 41% de N+ et 33% de grade 3) indiquent également de bons résultats en termes de survie sans récurrence à 5 ans chez les patientes ayant un RS≤11 et recevant un traitement hormonal seul[17]. Par ailleurs, une méta-analyse récente [18] semble indiquer l'absence de bénéfices de la chimiothérapie, par rapport à un traitement hormonal seul, pour les patientes ayant un RS <18 et une atteinte ganglionnaire limitée. La réponse à la question du bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire de 1 à 3 N+ sera probablement tranchée avec les résultats de l'essai randomisé RxPONDER qui randomise un traitement par chimiothérapie suivi d'un traitement hormonal versus un traitement hormonal seul pour les patientes ayant un risque intermédiaire (RS 11-25) [19].

L'âge (<50 ans) était corrélé à l'indication de chimiothérapie sans le test, mais ne l'était plus avec celui-ci en analyse univariée. Cette « désescalade thérapeutique » avec l'utilisation du test est similaire à celle retrouvée dans une étude récente américaine portant sur plus de 100 000 patientes ayant bénéficié du test Oncotype DX® [20]. Dans notre cohorte le RS n'était pas statistiquement différent selon l'âge (< ou ≥50 ans).

Dans notre cohorte un  $Ki67 \geq 20\%$  était significativement associé à l'indication de chimiothérapie aussi bien avant le test qu'après le test. Cette valeur seuil de 20% est celle utilisée dans les recommandations de l'ESMO [21] pour différencier les cancers du sein luminaux A et B avec l'aide du statut des récepteurs hormonaux. Plusieurs études ont validé sa valeur pronostique [22,23] mais sa valeur prédictive en situation adjuvante est plus floue [24,25]. Il existait dans notre étude une corrélation entre un Ki67 élevé et un  $RS > 25$ . Cette corrélation, déjà rapportée dans la littérature [26], souligne le rôle majoritaire des gènes liés à la prolifération dans le calcul du RS. En effet, parmi les 21 gènes étudiés par le test Oncotype DX®, 5 sont liés à la prolifération (Ki67, STK15, Survivine, Cycline B1, MYBL2) ce qui peut expliquer la corrélation entre le RS et la valeur du Ki67.

Un grade histologique élevé était significativement lié à l'indication de chimiothérapie sans test et avec le test dans notre cohorte. Comme dans la littérature, la moyenne du RS était statistiquement différente selon le grade [27]. Aucun grade 1 n'avait de  $RS > 25$  ce qui peut poser la question de l'indication des signatures génomiques dans cette catégorie de patientes. Tous les cancers du sein présentant un grade 3 avaient une indication de chimiothérapie sans test ; avec le test, seulement la moitié (48%) conservait cette indication. D'après notre cohorte il semble important d'élargir les indications à réaliser une signature génomique pour les patientes ayant un grade 3. En effet les indications actuelles concernent uniquement les tumeurs classées pT1cN0. Pourtant dans notre étude, deux patientes ayant une tumeur plus petite avaient un  $RS > 25$  et près de la moitié de celles ayant une tumeur plus évoluée avait un  $RS \leq 25$ .

En analyse univariée, la négativité des récepteurs à la progestérone n'était pas significativement associée à la décision sans test mais pourtant associée à un RS moyen plus élevé comme dans la littérature [28]. Ainsi un  $RS > 25$  était plus fréquemment retrouvé chez les RP négatifs que les RP positifs dans notre étude.

Un peu moins de la moitié des patientes de notre cohorte présentait des critères qui ne correspondent pas aux recommandations de Saint Paul de Vence à avoir recours aux tests génomiques, or la diminution d'indication de chimiothérapie était importante dans ce groupe (70% à 32%). Bien que notre effectif soit réduit et que, pour le moment, le suivi soit trop

court pour conclure, les recommandations actuelles d'utilisation de ces tests mériteraient peut-être d'être redéfinies.

En attendant, certains auteurs proposent d'utiliser des scores cliniques comme l'équation de Magee [29] (comprenant le grade, l'analyse immunohistochimique des RE/RP HER2 et Ki67) ou l'IHC4-score [30] (incluant en plus les critères cliniques tels que l'âge, T et N) pour estimer le RS et ainsi mieux sélectionner les patientes à qui proposer le test Oncotype DX®.

## CONCLUSION

L'utilisation des signatures génomiques dans l'aide à la décision de la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein localisés RH+ HER2- permet fréquemment de modifier la stratégie thérapeutique, souvent dans le sens d'une désescalade. Le test Oncotype DX® est, à ce jour, le plus étudié pour sa valeur prédictive de l'efficacité d'une chimiothérapie chez ces patientes. Cependant son intérêt n'est pas encore précisément établi pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire (1 à 3N+). La publication récente de l'essai TAILORx et celle à venir de l'essai RxPONDER devraient nous aider à mieux sélectionner les patientes à qui proposer ces tests coûteux. Ces outils de biologie moléculaire innovants pourraient également permettre un jour de guider les praticiens dans le choix et la durée de l'hormonothérapie adjuvante.

## RÉSUMÉ

### **Introduction**

La signature génomique Oncotype DX® permet d'estimer le risque de récurrence et de prédire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein localisés hormonodépendants, n'ayant pas de surexpression HER2. Le résultat de ce test donne un score de récurrence ou « recurrence score » (RS) permettant de classer les patientes en trois groupes (faible, intermédiaire ou élevé). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'utilisation de ce test sur les pratiques cliniques.

### **Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 110 patientes opérées d'un cancer du sein localisé entre août 2014 et juillet 2018 à Aix en Provence. Chez ces patientes un test Oncotype Dx® a été demandé car il existait un doute sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Les dossiers ont été présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire avec et sans l'aide du résultat du test Oncotype DX®.

### **Résultats**

L'utilisation du test a modifié l'indication de chimiothérapie adjuvante chez cinquante-et-une (46%) patientes. Parmi les facteurs décisionnels significativement associés à l'indication de chimiothérapie adjuvante sans le test : l'atteinte ganglionnaire et l'âge inférieur à 50 ans n'étaient plus retrouvés avec l'utilisation de celui-ci. Le grade histologique, un Ki67 élevé et des récepteurs à la progestérone négatifs étaient corrélés au RS.

### **Discussion**

L'utilisation du test Oncotype DX® induit une modification importante des décisions de chimiothérapie adjuvante dans notre étude. Les recommandations de l'utilisation de ce test devraient bientôt être précisés avec la publication de l'essai TAILORx et celle à venir de l'essai RxPONDER.

**Mots clés** : adjuvant, chimiothérapie, cancer du sein localisé, signature génomique



## PUBLICATION

Le manuscrit original a été soumis et est actuellement en révision dans la revue Bulletin du Cancer :

**Impact de l'utilisation du test Oncotype DX sur les décisions de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein hormono-dépendant HER2 négatif : une expérience française**

Auteurs : Bertrand Kaepelin, Laetitia Padovani, Jean-Loup Mouysset, Véronique Vaini-Cowen, Alain Boyer, Xavier Carcopino, Didier Cowen

## RÉFÉRENCES

1. Institut National du Cancer. Les cancers en France [Internet]. Available from: [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=65](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=65)
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.
3. Chéreau E, Coutant C, Gligorov J, Lesieur B, Antoine M, Darai E, et al. Discordance with local guidelines for adjuvant chemotherapy in breast cancer: reasons and effect on survival. *Clin Breast Cancer* 2011;11(1):46–51.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472): 1687–717.
5. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726–34.
6. Vataire A-L, Laas E, Aballea S, Gligorov J, Rouzier R, Chéreau E . Analyse coût efficacité d'un test prédictif de la chimiothérapie dans le cancer du sein (Oncotype DX) en France. *Bull Cancer* 2012;99(10):907–14.
7. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817–26.
8. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55–65.
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 2018;379(2):111-21.
10. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>.
11. Gligorov J, Pivot XB, Jacot W, Naman HL, Spaeth D, Misset J-L, et al. Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. *Oncologist*. août 2015;20(8):873-9.

12. Albanell J, Svedman C, Gligorov J, Holt SDH, Bertelli G, Blohmer J-U, et al. Pooled analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 66:104-13.
13. Rath MG, Uhlmann L, Fiedler M, Heil J, Golatta M, Dinkic C, et al. Oncotype DX® in breast cancer patients: clinical experience, outcome and follow-up-a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. févr 2018;297(2):443-7.
14. Dreyfus C, Ballester M, Gligorov J, Agranat P, Antoine M, Tengher I, et al. Impact d'un test de signature génomique en sénologie sur les décisions en réunion de concertation pluridisciplinaire : une expérience française. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité*. 2015;12(43):780-5.
15. Bello DM, Russell C, McCullough D, Tierno M, Morrow M. Lymph Node Status in Breast Cancer Does Not Predict Tumor Biology. *Ann Surg Oncol*. oct 2018;25(10):2884-9.
16. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. janv 2010;11(1):55-65.
17. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2017;165(3):573-83.
18. Mamounas EP, Russell CA, Lau A, Turner MP, Albain KS. Clinical relevance of the 21-gene Recurrence Score® assay in treatment decisions for patients with node-positive breast cancer in the genomic era. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:27.
19. Essai clinique cancer Sein/Sein clos aux inclusions [Internet]. [Cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-RxPONDER-etude-de-phase-3-randomisee-visant-a-comparer-une-hormonotherapie-seule-ou-associee-a-une-chimiotherapie-chez-des-patientes-ayant-un-adenocarcinome-du-sein-avec-ganglions-lymphatiques-1-3-ganglions-hormono-dependant-et-HER-2-negatif>.
20. Williams AD, Reyes SA, Arlow RL, Tchou J, De La Cruz LM. Is Age Trumping Genetic Profiling in Clinical Practice? Relationship of Chemotherapy Recommendation and Oncotype DX Recurrence Score in Patients Aged < 50 Years versus ≥ 50 Years, and Trends Over Time. *Ann Surg Oncol*. oct 2018;25(10):2875-83.
21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.

22. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. août 2008;17(4):323-34.
23. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2012;132(3):895-915.
24. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*. 1 déc 2008;26(34):5569-75.
25. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 10 juin 2009;27(17):2809-15.
26. Özmen V, Atasoy A, Gökmen E, Özdoğan M, Güler N, Uras C, et al. Correlations Between Oncotype DX Recurrence Score and Classic Risk Factors in Early Breast Cancer: Results of A Prospective Multicenter Study in Turkey. *J Breast Health*. 1 juill 2016;12(3):107-11.
27. Singh K, He X, Kalife ET, Ehdavand S, Wang Y, Sung CJ. Relationship of histologic grade and histologic subtype with oncotype Dx recurrence score; retrospective review of 863 breast cancer oncotype Dx results. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2018;168(1):29-34.
28. Chaudhary LN, Jawa Z, Szabo A, Visotcky A, Chitambar CR. Relevance of progesterone receptor immunohistochemical staining to Oncotype DX recurrence score. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. juin 2016;9(2):48-54.
29. Hou Y, Tozbikian G, Zynger DL, Li Z. Using the Modified Magee Equation to Identify Patients Unlikely to Benefit From the 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX Assay). *Am J Clin Pathol*. 1 juin 2017;147(6):541-8.
30. Yeo B, Zabaglo L, Hills M, Dodson A, Smith I, Dowsett M. Clinical utility of the IHC4+C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *Br J Cancer*. 28 juill 2015;113(3):390-5.

# 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.