



Le système immunitaire et le stroma tumoral jouent-ils un rôle pronostique dans l'adénocarcinome pancréatique

Thomas Delayre

► To cite this version:

Thomas Delayre. Le système immunitaire et le stroma tumoral jouent-ils un rôle pronostique dans l'adénocarcinome pancréatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02173571

HAL Id: dumas-02173571

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02173571>

Submitted on 4 Jul 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.

**Le système immunitaire et le stroma tumoral jouent-ils un rôle
pronostique dans l'adénocarcinome pancréatique?**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Avril 2019

Par Monsieur Thomas DELAYRE

Né le 14 janvier 1989 à Paris 14eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MOUTARDIER Vincent	Président
Monsieur le Docteur (MCU-PH) BIRNBAUM David	Assesseur
Monsieur le Professeur BERDAH Stéphane	Assesseur
Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane	Assesseur
Monsieur le Docteur SA CUNHA Antonio	Assesseur
Monsieur le Docteur FARA Régis	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseeurs :

- 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^{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 Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

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

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
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
RIDINGS Bernard
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
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.)

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)

PROFESSEURS EMERITE

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	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikael	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
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

MATHIEU Marion
REVIS Joana

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)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
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)
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)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (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 Médicale
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)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

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)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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 ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002		GUERIN Carole (MCU PH)	
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)		CHIRURGIE INFANTILE 5402	
OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)		GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)	
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702		CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503	
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)		CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)	
SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)		FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103		CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004	
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)		CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)	
FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)		BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)	
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201	
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)		BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> 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)	
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202		GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)	
LEPIDI Hubert (PU-PH)		GENETIQUE 4704	
<i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> 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)		BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)	
DUSI		NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)	
COLSON Sébastien (MCF)		ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)		GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403	
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601		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)	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)			
BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)			
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)			

IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
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) CHRETIEN Anne-Sophie (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)	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) DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH) POGGI Marjorie (MCF) (64ème section) MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603 BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH) TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH) BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère 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 D'URGENCE 4805	
KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)	
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH) EBBO Mikael (MCU-PH)	BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-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	NEUROCHIRURGIE 4902
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) <i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH) MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	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)
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) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502		PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>		DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)	
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501		PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803	
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) <i>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)		BLIN Olivier (PU-PH) <i>FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)	
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502		PHILOSOPHIE 17	
RANQUE Stéphane (PU-PH)		LE COZ Pierre (PR) (17ème section)	
CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)		MATHIEU Marion (MAST)	
PEDIATRIE 5401		PHYSIOLOGIE 4402	
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)		BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)	
COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)		BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)	
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903		RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)			
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16			
AGHABABIAN Valérie (PR)		PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101	
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302		ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) <i>CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)	
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)		MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)	
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802		THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804	
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)		AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)	
HRAIECH Sami (MCU-PH)		DAUMAS Aurélie (MCU-PH)	
RHUMATOLOGIE 5001		UROLOGIE 5204	
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

À mon directeur de thèse, David Jérémie Birnbaum

Aux autres membres de mon jury

Président : Pr VINCENT MOUTARDIER (PUPH)

ASSESSEUR : Pr STEPHANE GARCIA (PUPH)

ASSESSEUR : Pr STEPHANE BERDAH (PUPH)

ASSESSEUR : Pr ANTONIO SA CUNHA (PUPH-Assistance Publique Hôpitaux de Paris)

ASSESSEUR : Dr RÉGIS FARA

À ma famille et mes amis

SOMMAIRE

- Liste des abréviations
- Résumé et mots-clés
- Introduction
- Matériels et Méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion
- Légendes des figures
- Légendes des tableaux
- Références
- Remerciements
- Serment d'Hippocrate

LISTE DES ABREVIATIONS

AP : Adénocarcinome canalaire du pancréas

TILs : Tumor Infiltrating Lymphocytes (Lymphocytes infiltrant la tumeur)

Treg : Lymphocytes T régulateurs

CD : Cluster de Différenciation

FoxP3 : Forkhead box P3

CAFs : Cancer-Associated Fibroblasts (Fibroblastes associés au cancer)

α SMA : Alpha-Smooth Muscle Actin

PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

AJCC : American Joint Commission on Cancer

TMA : Tissu Micro Arrays

HE : Hématoxyline/Eosine

HPF : High-Power Field (Champs de microscope à fort grossissement)

HR : Hazard Ratio

CI : Confidence Interval (Intervalle de confiance)

RÉSUMÉ

Le pronostic de l'adénocarcinome canalaire du pancréas est sombre et de nouveaux traitements sont nécessaires de toute urgence. La résistance au traitement pourrait être imputable au microenvironnement tumoral, caractérisé par un stroma desmoplasique abondant, composé de fibroblastes associés au cancer (CAFs) et de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs). Le but de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique des TILs et des CAFs chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche.

À l'aide d'un Tissu Micro Arrays (TMA), nous avons effectué une analyse immunohistochimique des TILs (CD45, CD3, CD4, FoxP3 et CD8), des CAFs (vimentine et alpha-smooth muscle actine (α SMA)) et de marqueurs fonctionnels (PD-L1 et Ki67), sur des pièces opératoires d'adénocarcinomes canauxaires du pancréas gauche, chez des patients pris en charge à l'Hôpital Nord et à l'Hôpital Européen (Marseille). Nous avons étudié leur association avec la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG). Les résultats ont été obtenus après analyse quantitative assistée par ordinateur. Les patients ont été classés en deux groupes, faible et élevé, en utilisant comme valeur seuil le 75ème percentile.

Quarante trois patients ont été inclus dans l'étude. Dans cette population, la médiane de la survie sans récurrence et la médiane de la survie globale étaient respectivement de 9 et 16 mois.

Un ratio élevé de lymphocytes CD4/CD3 était associé à une moins bonne SSR et une moins bonne SG (8 mois ($p = 0,04$) et 13 mois ($p = 0,03$) respectivement). Un ratio α SMA/vimentine faible associé à un ratio CD4/CD3 élevé, étaient également corrélés à une moins bonne survie globale et sans récurrence (hazard ratio = 4.07 (1.27-12.01), $p=0.02$ et hazard ratio

= 3.46 (1.22-9.04), $p=0.02$ respectivement). Aucune association significative n'a été retrouvée entre Ki67, PD-L1 et la survie.

Un microenvironnement tumoral caractérisé par un rapport lymphocytaire CD4/CD3 élevé et un ratio α SMA/vimentine faible représente un facteur pronostique associé à une moins bonne survie chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche.

Mots-clés : Lymphocytes infiltrant la tumeur, fibroblastes associés au cancer, adénocarcinome canalaire du pancréas, microenvironnement tumoral

INTRODUCTION

L'adénocarcinome canalaire du pancréas (AP) est un problème majeur de santé publique. Avec une incidence en constante augmentation, il devrait être la deuxième cause de décès par cancer, après le cancer broncho-pulmonaire, d'ici 2030 ^{1,2}. Malgré des efforts considérables pour en améliorer la prise en charge, son pronostic reste sombre, en raison du diagnostic tardif, d'une progression tumorale rapide ³, de récurrences précoces après résection ^{4,5}, de sa résistance aux traitements systémiques et du manque d'options thérapeutiques, notamment à travers les thérapies ciblées ⁶⁻⁹. En effet, la chimiothérapie systémique et la radio-chimiothérapie ne parviennent pas à améliorer de manière significative la survie des patients atteints d'un AP ¹⁰⁻¹⁴, et le taux de survie globale à 5 ans, tous stades confondus, reste proche de 5%¹⁵.

Le seul traitement potentiellement curatif repose sur l'exérèse chirurgicale associée à une chimiothérapie adjuvante, mais moins de 20% des patients y sont éligible, et le taux de survie globale à 5 ans, dans cette population, peine à dépasser les 20%.

Par conséquent, de nouveaux traitements sont nécessaires, de toute urgence, pour espérer parvenir à traiter cette pathologie redoutable ¹⁶.

La résistance au traitement pourrait être imputable au microenvironnement tumoral, une structure complexe dans laquelle interagissent les cellules tumorales, les cellules immunitaires et les autres cellules du stroma. Le microenvironnement se caractérise notamment par un stroma desmoplastique abondant, dominé par les fibroblastes associés au cancer (CAFs), qui interagit avec les cellules cancéreuses et jouent un rôle important dans le comportement biologique du cancer, influant ainsi sur la survie des patients ¹⁷⁻¹⁹.

Récemment, une grande hétérogénéité a été observée parmi les sous-types de CAFs, mais leur rôle précis et leur signification clinique restent à établir ²⁰⁻²².

En parallèle, le microenvironnement contient également des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) parmi lesquels certains sont dotés de fonctions anti-tumorales. Il a été démontré que des sous-types spécifiques de TILs influent sur la progression tumorale et la survie des patients, dans différents types de cancers ²³⁻³⁸. La quantification, la qualification et la localisation des TILs permettent d'estimer la survie avec plus de précision que le système de classification TNM de référence dans le cancer colorectal ²⁴, mais leur impact pronostique dans l'AP reste encore incertain ³⁹.

Les facteurs pronostiques de l'AP ont été largement étudiés et beaucoup ont été validés, notamment les données cliniques, la classification histopronostique (classification TNM), les caractéristiques histopathologiques (grade histologique, emboles vasculaires et péri-nerveux, envahissement des marges de résection) et les biomarqueurs circulants (Antigène Carbohydate 19-9) ⁴⁰⁻⁴². Cependant, l'association entre les CAFs, la réponse immunitaire de l'hôte et la survie n'a été que peu étudiée jusqu'à présent ⁴³⁻⁴⁷.

Nous nous sommes intéressés aux AP gauche (corps et queue du pancréas) qui seraient plus agressifs que l'adénocarcinome céphalique ⁴⁸. À notre connaissance, une seule étude a examiné l'influence de la réponse immunitaire sur la survie chez les patients atteints d'un AP gauche, mais sans prendre en compte l'impact des CAFs ⁴⁹.

Notre hypothèse est que la caractérisation des relations entre les CAFs et les TILs, au regard de la survie, pourrait permettre une classification des patients dans des sous-groupes pronostiques plus pertinents, améliorant ainsi leur sélection pour les différents traitements disponibles, et éventuellement identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Pour évaluer la valeur pronostique des TILs et des CAFs dans l'AP gauche, nous avons étudié la corrélation entre l'infiltration lymphocytaire (CD45, CD3, CD4, FoxP3, CD8), l'expression des CAFs (vimentine, alpha-smooth muscle actin (α SMA)) et la survie (survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR)), chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche.

MATERIELS ET METHODES

Population (Tableau 1)

Les données de 49 patients opérés d'une pancréatectomie gauche ou d'une spléno pancréatectomie gauche pour adénocarcinome canalaire du pancréas, entre le 1er janvier 2004 et le 30 Novembre 2018, à l'Hôpital Nord et à l'Hôpital Européen (Marseille), ont été examinées. Toutes les données des patients ont été entrées rétrospectivement dans des bases de données cliniques. Les patients atteints d'une tumeur pancréatique non résécable chirurgicalement ou éligibles à une chirurgie palliative ont été exclus. Les patients diagnostiqués avec une tumeur neuroendocrine, un cystadénocarcinome, une tumeur pseudopapillaire et solide ou des métastases de cancer du rein ont été exclus. Les variables démographiques (survie globale et survie sans récurrence) et le diagnostic anatomopathologique définitif ont été obtenus à partir d'une base de données prospective avec un examen rétrospectif supplémentaire du dossier médical.

Suites opératoires

La mortalité postopératoire est définie comme tout décès survenant avant la sortie de l'hôpital ou dans les 90 jours suivant la chirurgie, et n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique.

Le suivi des patients a été arrêté le 1er Mars 2019. La survie a été calculée à partir de la date de l'intervention chirurgicale jusqu'à la date des dernières nouvelles. La rechute de la maladie a été définie par les signes radiologiques les plus précoces de récurrence tumorale au cours de la surveillance.

Examen anatomopathologique

Tous les comptes-rendus anatomopathologiques ont été réinterprétés conformément à la 8ème édition de la classification de l'American Joint Commission on Cancer (AJCC). Les données suivantes ont été inclus dans l'étude: taille de la tumeur (T), nombre de ganglions envahis (N), présence de métastases à distance (M), grade histologique (bien différencié G1 - moyennement différencié G2 - peu différencié G3), envahissement des marges de résection (R), présence d'embolies vasculaires et/ou péri-nerveux.

Construction du Tissue Micro Arrays (TMA) et immunohistochimie (Figure 1)

Tous les échantillons tumoraux utilisés pour la construction du TMA ont été fixés dans du formol tamponné, inclus en paraffine et stockés à une température contrôlée (18 à 22 °C). En résumé, la TMA a été préparé comme suit: pour chaque tumeur, deux zones représentatives ont été délimitées en les encerclant avec un stylo noir permanent, sur les coupes inclus en paraffine et colorées à l'HE (Hématoxyline/Eosine), afin de guider la réalisation des carottes dans la paraffine primaire. Les carottes ont été échantillonnées à l'aide du dispositif de mise en réseau ALPHELYS (ALPHELYS, 78370 Plaisir, France). Des carottes de 0,6 mm de diamètre percées dans le bloc donneur ont ensuite été déposées dans le bloc de paraffine receveur. Des coupes de 4 mm d'épaisseur ont enfin été réalisées sur le bloc receveur, 24 heures avant la réalisation de l'immunohistochimie ⁵⁰.

Les anticorps suivants ont été analysés lors de l'immunohistochimie: CD45 (marqueur lymphocytaire ubiquitaire), CD3 (marqueur des lymphocytes T), CD4 (marqueur des lymphocytes T auxiliaires), FoxP3 (marqueur des lymphocytes T régulateurs, une sous-population de lymphocytes T CD4 garants de la tolérance immunitaire par l'inhibition des lymphocytes T effecteurs), CD8 (marqueur des lymphocytes T cytotoxiques), vimentine

(marqueurs des cellules stromales, dont les CAFs), α SMA (marqueur des CAFs), Ki67 (marqueur de la prolifération), PD-L1 (protéine exprimée par les cellules de l'immunité et par les cellules cancéreuses, modulant leur activation ou leur inhibition). L'immunohistochimie a été réalisée à l'aide d'un automate *Ventana Benchmark Autostainer*. Les lames ont été incubées pendant 32 min à 371°C avec les anticorps spécifiques.

Analyse d'images

Les images numériques des lames de TMA colorées par l'immunohistochimie ont été obtenues à un grossissement fois 20 à l'aide d'un scanner *NanoZoomer 2.0-HT whole slide imager* (Hamamatsu). Une analyse quantitative assistée par ordinateur pour CD45, CD3, CD4, FoxP3, CD8, vimentine et α SMA a été réalisée à l'aide du logiciel *Calopix (Tribvn)* avec deux algorithmes différents. L'outil «TMA Crop and Score» a permis d'individualiser les marquages immunohistochimiques de chaque patient, et l'algorithme «Morphometry» a permis de créer une ROA (région d'analyse) et une quantification de la coloration. Cette quantification est basée sur la segmentation des images en fonction des seuils de luminance et de teinte, et sur des algorithmes morpho-mathématiques. Les résultats ont été donnés en surface de tissu (μm^2). La quantité de TILs et de CAFs a été exprimée en pourcentage, sur la base du rapport surface totale de tissu segmenté sur surface totale de tissu ($\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^2$). Ensuite, nous avons calculé les ratios des différents sous-types de TILs (CD3/CD45; CD4/CD3; CD8/CD3; CD4/CD8; FoxP3/CD3; FoxP3/CD4; FoxP3/CD8) et des différents sous-types de CAFs (α SMA/vimentin). Enfin, nous avons classé les patients en deux groupes, selon la quantité de chaque sous-type de TILs et de CAFs, faible ou élevé, en utilisant la valeur du 75ème percentile comme seuil.

Pour PD-L1, nous avons utilisé une approche qualitative (et un comptage manuel) afin d'établir deux groupes de patients selon l'expression ou non de la protéine à la surface des cellules.

Pour Ki67, nous avons utilisé une approche semi-quantitative (et un comptage manuel) afin d'établir deux groupes de patients selon l'expression ou non du marqueur à la surface des cellules. Le groupe de patients chez qui le marqueur était exprimée a ensuite été subdivisé en cinq sous-groupes différents (en fonction du nombre de mitoses par 10 champs de microscope à fort grossissement (HPF)) (classification utilisée pour des tumeurs neuroendocrines et les cancers du sein) ⁵¹: 1: >0 et ≤ 5 ; 2: >5 et ≤ 10 ; 3: >10 et ≤ 15 ; 4: >15 et ≤ 20 ; 5: >20 .

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée. Les variables continues ont été exprimées sous forme de médianes (intervalles) et les variables catégorielles sous forme de nombres et de pourcentages. Les associations entre les données cliniques et les données immunohistochimiques ont été analysées au moyen du test du χ^2 lorsqu'il était disponible ou du test de Fisher dans les autres cas. Des analyses de survie globale et de survie sans récurrence ont été effectuées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier pour estimer les taux de survie dans le temps et à l'aide du test du logrank pour comparer les distributions de survie. Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%). La correction de Firth a été appliquée pour tenir compte de la petite taille de l'échantillon. Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel R.

RÉSULTATS

Caractéristiques clinicopathologiques et procédures chirurgicales

Au total, 43 patients ont été inclus dans l'étude. Le suivi médian était de 16 mois (intervalles: 3-130). Le **Tableau 1** résume les caractéristiques clinicopathologiques des patients et les procédures chirurgicales. En résumé, seize patients (37,21%) étaient des femmes et la moyenne d'âge était de 68 ans (45 à 87 ans). Dix patients (23,26%) ont reçu un traitement néoadjuvant. Chez dix patients (23,26%), une résection élargie à des organes adjacents «en bloc» a été nécessaire (veine porte (n = 2); tronc coeliaque (n = 1); duodénum (n = 2); estomac (n = 4); côlon (n = 2); rein (n = 4) et glande surrénale (n = 6)).

Examen anatomopathologique

Les résultats des examens anatomopathologiques des pièces opératoires sont résumés dans le **Tableau 1**. La taille tumorale moyenne était de 30 mm (intervalles: 5-80 mm). Dix-sept (39,53%) ont été classées stade I, dix-neuf (44,2%) stade II, cinq (11,6%) stade III et deux (4,6%) stade IV. Une résection curative (R0) a été réalisée chez 35 patients (81,4%). Un envahissement ganglionnaires a été retrouvé chez 25 patients (58,1%) et 28 tumeurs étaient bien différenciés (65,1%).

Corrélation entre variables clinicopathologiques, TILs et CAFs

Les résultats de la corrélation des différentes variables sont résumés dans le **Tableau 2**. En résumé, un taux élevé de CD3 était associé à des caractéristiques histopathologiques favorables: petite taille tumorale (p = 0,02) et absence d'embolies vasculaires (p = 0,04). Un rapport FoxP3/CD8 élevé était associé à une tumeur peu différenciée (p = 0,04) (dont le

pronostic est défavorable). Il n'y avait pas de corrélation significative entre les variables clinicopathologiques et les taux de lymphocytes CD4, CD8, FoxP3, ainsi qu'avec les ratios CD4/CD3 et α SMA/vimentine (**Tableau 2 complet**).

Survie globale

La durée médiane de la SG et les taux de SG à 1, 3 et 5 ans dans la population (n = 43) étaient respectivement de 16 mois et 72,1%, 33,6% et 10,5% (**Figure 2A**). Une analyse univariée des caractéristiques clinicopathologiques a permis de montrer que la taille tumorale était associée à une moins bonne SG (HR > 1; p = 0,0014) (**Tableau 3**). Les analyses univariées des sous-types de TILs, des ratios de TILs et des CAFs sur la survie, ont révélé que le ratio lymphocytaire CD4/CD3 était le seul facteur pronostique associé de manière significative à la SG (médiane de survie pour le ratio CD4/CD3 faible: 27 mois contre 13 mois pour le ratio CD4/CD3 élevé; p = 0,03) (**Tableau 4 et Figure 3A**).

Survie sans récurrence

La durée médiane de SSR et les taux de SSR à 1, 3 et 5 ans dans la population étaient respectivement de 9 mois et 37,2%, 18,4% et 9,2% (**Figure 2B**). Une analyse univariée des caractéristiques clinicopathologiques a montré que la taille tumorale était associée à une moins bonne SSR (HR > 1; p = 0,0012) (**Tableau 3**). Les analyses univariées des sous-types de TILs, des ratios de TILs et des CAFs sur la survie ont révélé que le ratio lymphocytaire CD4/CD3 était le seul facteur pronostique associé de manière significative à la SSR (médiane de survie pour le ratio CD4/CD3 faible: 11 mois contre 8 mois pour le ratio CD4/CD3 élevé; p = 0,04) (**Tableau 4 et Figure 3B**).

Influence des fibroblastes associés au cancer (CAFs) sur les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)

Lorsque nous avons étudié l'influence des CAFs sur les TILs (**Tableau 5** et **Figures 4 A, B**), nous avons constaté qu'un ratio α SMA/vimentine faible et un ratio lymphocytaire CD4/CD3 élevé, étaient associés à une survie globale et une survie sans récurrence plus faibles (HR = 4.07 (1.27-12.01), p=0.02 et HR = 3.46 (1.22-9.04), p=0.02 respectivement).

DISCUSSION

L'adénocarcinome canalaire du pancréas est une tumeur hétérogène et la survie à long terme des patients atteints varie en fonction de ses caractéristiques intrinsèques, de ses caractéristiques histologiques et de la classification anatomopathologique ⁵².

La biologie moléculaire a révélé la grande hétérogénéité des cancers, et notamment celle du pancréas ⁵³⁻⁵⁶. Le système de classification TNM de l'AJCC représente actuellement le seul facteur pronostique utilisé en pratique clinique pour évaluer la survie à long terme des patients opérés d'un cancer du pancréas. Cependant, sa capacité à prédire de manière cohérente la survie des patients est limitée, avec une importante hétérogénéité au sein des classes pronostiques ainsi définies ⁵⁷. L'AP se caractérise par un stroma très dense (60 à 90% du volume tumoral) ⁵⁸ au sein duquel on observe une faible concentration de cellules tumorales. Peu d'études suggèrent que le stroma joue un rôle dans la régulation de la progression tumorale ⁵⁹⁻⁶².

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) représentent une part fonctionnelle du stroma. Le rôle des TILs a été décrit ces dix dernières années, en démontrant leur influence favorable sur le pronostic dans plusieurs types de cancers ^{63,64}. Dans un contexte de médecine de précision, les thérapies ciblées, y compris les immunothérapies, suscitent un vif intérêt en raison de leurs résultats remarquables dans le traitement d'autres cancers (mélanome ⁶⁵, poumon ⁶⁶, sein ⁶⁷, colon ⁶⁸). Cependant, leur rôle dans le traitement de l'AP reste à ce jour très limité ⁶⁹.

Il est donc essentiel de caractériser précisément le stroma tumoral et sa relation avec la réponse immunitaire afin de mettre au point des traitements combinés pour surmonter cette résistance.

Le but de notre étude était de déterminer si les TILs et les CAFs pourraient devenir des facteurs pronostiques supplémentaires chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche.

Nos résultats ont montré que la survie après résection était a) abaissée lorsque le ratio lymphocytaire CD4/CD3 était élevé, avec des médianes de survie globale et de survie sans récurrence de 13 et 8 mois respectivement, et que b) l'association d'un ratio lymphocytaire CD4/CD3 élevé avec un ratio α SMA/vimentine faible était également un facteur pronostique péjoratif.

Dans notre étude, nous avons choisi d'inclure exclusivement les adénocarcinomes canauxaires du corps et de la queue du pancréas pour trois raisons: premièrement, en raison d'une survie potentiellement différentes de celle des autres localisations pancréatiques (isthme, tête, uncus) ⁴⁸; deuxièmement, afin d'éviter toute confusion potentielle avec d'autres cancers péri-ampullaires, tels que le cholangiocarcinome du bas cholédoque, l'ampullome dégénéré et les cancers du duodénum; et troisièmement, pour éviter les biais liés aux modifications récentes dans l'examen anatomopathologique des pièces opératoires de pancréaticoduodénectomie (envahissement de la marge de résection ^{70,71}).

Les protagonistes essentiels du système immunitaire anti-tumoral sont les lymphocytes T (LT). Les LT CD4 sont des lymphocytes T auxiliaires dotés d'une double fonction: produire des cytokines qui vont orchestrer la réaction immunitaire, et ordonner le relargage d'anticorps aux lymphocytes T et aux lymphocytes B cytotoxiques.

Parmi les LT CD4, les lymphocytes T régulateurs (Treg) expriment de manière constitutive le marqueur FoxP3 et constituent un sous-type particulier. Les Treg sont impliqués dans le maintien de la tolérance périphérique et la prévention des maladies auto-immunes. Ils suppriment l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices d'un large éventail de

cellules immunitaires, notamment les LT CD4 et les LT CD8 cytotoxiques. Les Treg reconnaissent spécifiquement les antigènes associés aux tumeurs et peuvent supprimer la réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales.

Les LT CD8⁺ sont des LT cytotoxiques capables de détruire une cellule exprimant des signaux «anormaux», tels que des cellules infectées ou les cellules malignes, notamment via la sécrétion de Granzyme B, une protéase induisant l'apoptose des cellules cibles ⁷².

À ce jour, les travaux ayant décrit l'impact pronostique des TILs dans l'AP restent discordants (**Tableau 6**). En effet, seuls quelques-uns ont montré que les infiltrats lymphocytaires CD3 ^{43,47,73–75}, CD4 ^{46,74,76}, FoxP3 ^{32,45,46,49} ou CD8 ^{46,47,49,74,75,77}, considérées séparément ou sous la forme de ratios, étaient associés à la survie. Contrairement à ces études, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre les sous-types de TILs et la survie lorsqu'ils étaient analysés séparément. Mais nous avons identifié une corrélation entre une infiltration élevée de CD3 et des caractéristiques pathologiques favorables (petite taille tumorale et absence d'emboles vasculaires - **Tableau 2**).

Cependant, dans une revue systématique de la littérature avec méta-analyse, portant sur l'influence pronostique des TILs dans le cancer, Gooden *et al.* ³⁹ ont souligné la nécessité d'examiner les lymphocytes en tant que ratios plutôt qu'isolément.

Ainsi, dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre un ratio lymphocytaire FoxP3/CD8 élevé et une faible différenciation tumorale (**Tableau 2**), caractéristique histologique associée à une moins bonne survie. Nous avons ensuite établi qu'un ratio CD4/CD3 élevé était associé à une moins bonne survie. Les autres ratios (CD3/CD45, CD8/CD3 et CD4/CD8) n'ont pas montré d'association significative avec la survie. Pour approfondir nos résultats, nous avons analysé les Treg (FoxP3) seul ou sous forme de ratios (FoxP3/CD3; FoxP3/CD4; FoxP3/CD8). En effet, Hwang *et al.* ⁴⁹ ont découvert, chez

30 patients opérés d'un AP du pancréas gauche, qu'un faible ratio lymphocytaire Foxp3/granzyme B était associé à une meilleure survie. Dans notre cohorte de patients, nous avons constaté que le rapport FoxP3/CD8 était associé de manière presque significative à la survie sans récurrence ($p = 0,08$) (**Tableau 4**). Ces résultats démontrent que les lymphocytes FoxP3, par leur action immunosuppressive, influencent le comportement tumoral et, par conséquent, la survie.

Outre les TILs, les CAFs constituent également une entité du microenvironnement. L'impact des CAFs sur la survie a déjà été décrit, mais il n'est pas encore clairement établie s'ils sont liés à un meilleur ⁷⁸ ou bien à un moins bon pronostic ⁷⁹, en raison de leur hétérogénéité ^{21,22}. Les fibroblastes (et d'autres cellules stromales telles que les cellules endothéliales ...) expriment la vimentine ⁸⁰, mais les fibroblastes en contact avec les cellules tumorales expriment également α SMA ⁸¹.

Étant donné la prépondérance du microenvironnement dans les AP, nous avons étudié la corrélation (et la valeur pronostique) des CAFs et des TILs. Une étude récente, incluant 385 patients opérés d'un AP, a mis en évidence une signature pronostique intégrant des sous-types lymphocytaires (CD3, CD4, CD8, CD68 et CD206 TILs) et le stroma (α SMA et collagène de type I), permettant de stratifier les patients en fonction de leur survie ⁴³. Dans notre étude, nous avons constaté que les patients qui combinent un faible ratio α SMA/vimentine et un ratio élevé de lymphocytes CD4/CD3 avaient un pronostic plus sombre (**Tableau 5** et **Figure 5**).

Pour apprécier la réponse immunitaire et l'activité tumorale d'un point de vue fonctionnel, nous avons analysé nos échantillons avec des anticorps dirigés contre PD-L1 et Ki67. La surexpression de PD-L1 par les cellules tumorales a été retrouvée dans un certain nombre de cancers, et le blocage de la voie PD1-PD-L1 constitue une approche thérapeutique

prometteuse en oncologie ⁸². En effet, la voie PD1 joue un rôle majeur dans la régulation des réponses immunitaires à médiation cellulaire. Elle atténue l'activation des lymphocytes, favorise le développement et la fonction des LT régulateurs et altère la réponse immunitaire des cellules T anti-tumorales. Seules quelques études ont montré une corrélation entre la surexpression de PD-L1 et une moins bonne survie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas ⁸³. L'expression de PD-L1 n'était pas corrélée à la survie dans notre population, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon.

Ki67 est un marqueur de la prolifération qui permet d'établir une classification histopronostique dans le cancer du sein et les tumeurs neuroendocrines ^{51,84}. Nous avons étudié son expression dans notre population, mais nous n'avons pas trouvé d'association avec la survie.

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, la détermination des seuils afin de dichotomiser les patients à l'intérieur d'une population, diffère largement dans la littérature. Certaines études utilisent des percentiles, des tertiles ou la médiane, tandis que d'autres utilisent une approche qualitative (absence ou présence), ou bien ne signalent tout simplement pas de seuil. Notre analyse statistique était basée sur le seuil du 75ème percentile. Cela a permis de diviser la population en deux groupes (élevé et faible) en fonction de la quantité de TILs et de CAFs. Mais cette classification ne reflète que le profil de la population de l'étude et n'est donc pas reproductible. Il est possible que, dans des études antérieures (comme dans la nôtre), cette dichotomisation est secondaire au manque de résultats obtenus avec d'autres techniques statistiques. La méthodologie est-elle à l'origine de l'hétérogénéité des résultats concernant l'impact des TILs et des CAFs sur la survie?

Enfin, notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et, essentiellement, par la taille de sa population. Pour analyser l'importance de la réponse immunitaire dans l'adénocarcinome

canalaire du pancréas, connu pour son caractère peu immunogène et immunosuppresseur, il apparaît nécessaire d'étudier un nombre important de patients.

CONCLUSION

Nos résultats suggèrent qu'un rapport lymphocytaire CD4/CD3 élevé est associé à une moins bonne survie globale et sans récurrence chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche. Nous avons également constaté que l'association d'un ratio α SMA/vimentine faible et d'un ratio lymphocytaire CD4/CD3 élevé est associée à une moins bonne survie globale et sans récurrence.

Ces résultats corroborent ceux d'études préexistantes et plaident en faveur de la poursuite des recherches concernant l'influence du microenvironnement sur la survie dans le cancer du pancréas.

Dans un contexte de médecine de précision, des thérapies ciblées ayant pour cible le microenvironnement tumoral, promouvant la réponse immunitaire de l'hôte par le remodelage du stroma, pourraient améliorer la survie des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire du pancréas gauche.

LÉGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Photographies représentant les sous-types de TILs (a-d) et de CAFs (e-h), par quantité : CD3 élevée (a) et faible (b); CD4 élevée (c) et faible (d); vimentine élevée (e) et faible (f); α SMA élevée (g) et faible (h) (grossissement d'origine x20)

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (A) et la survie sans récurrence (B) de la population globale

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (A) et la survie sans récurrence (B), selon le ratio (élevé ou faible) lymphocytaire CD4/CD3, de la population globale

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (A) et la survie sans récurrence (B), selon le ratio (élevé ou faible) lymphocytaire CD4/CD3, chez les patients présentant un ratio α SMA/vimentine faible

Figure 5 : Schéma synthétisant la relation entre TILs et CAFs dans l'adénocarcinome du pancréas gauche

LÉGENDES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Tableau 2 : Corrélations entre données cliniques, TILs et CAFs (résultats statistiquement significatifs uniquement)

Tableau 2 complet : Corrélations entre données cliniques, TILs et CAFs

Tableau 3 : Analyses univariées de la survie globale et de la survie sans récurrence ajustées sur les données cliniques

Tableau 4 : Analyses univariées de la survie globale et de la survie sans récurrence ajustées sur les quantités (high ou low) de TILs et de CAFs

Tableau 5 : Influence des CAFs sur les TILs

Tableau 6 : Impact pronostique des TIL's dans l'adénocarcinome du pancréas

Figure 1. Representative microphotographs show high (a) and low (b) CD3; high (c) and low (d) CD4 positive TILs; high (e) and low (f) vimentin (stromal cells including fibroblasts); high (g) and low (h) α SMA (CAFs) (original magnification $\times 20$)

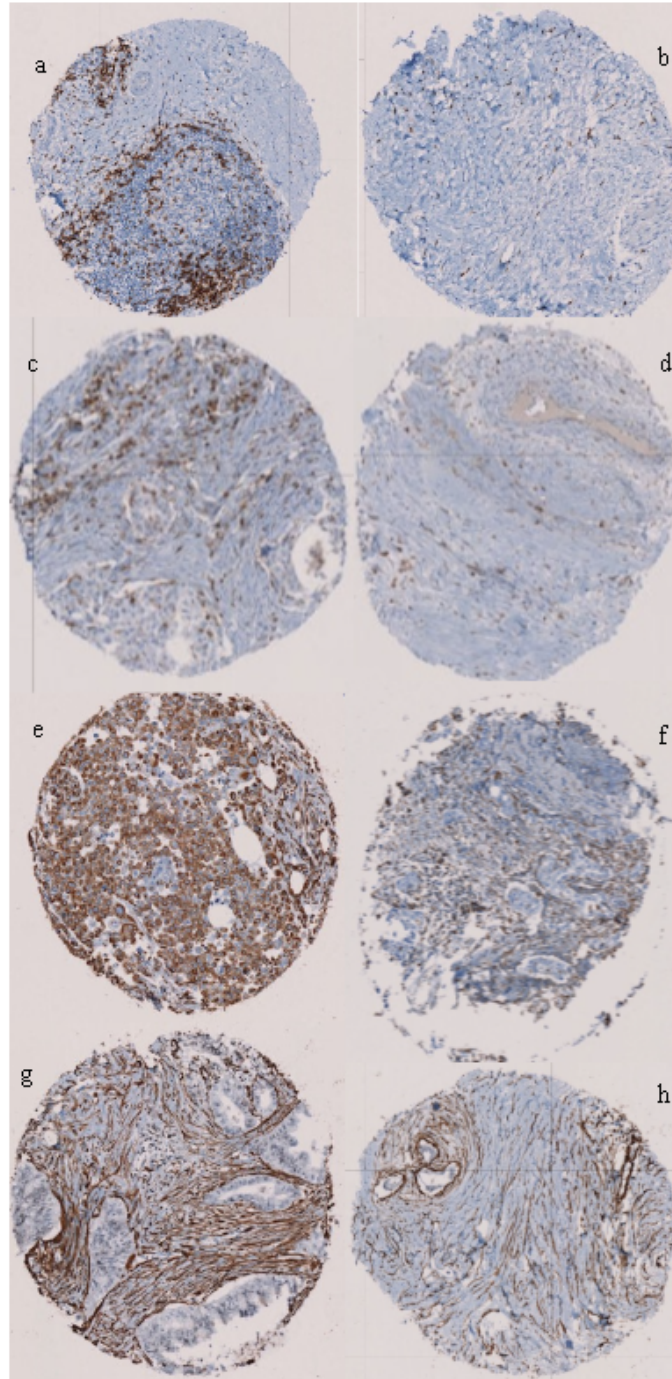


Table 1. Patients characteristics

Age at diagnosis, median (range)	68 (45-87)
≤60y	10 (23.26%)
>60y	33 (76.74%)
Gender	
Female	16 (37.21%)
Male	27 (62.79%)
Surgical procedure	
Distal pancreatectomy	43 (100.00%)
En-bloc resection	10 (23.26%)
AJCC/UICC classification (8th edition)	
Pathological tumor size (mm), median (range)	30 (5-80)
T1 (≤2cm)	13 (30.23%)
T2 (>2cm, ≤4cm)	17 (39.53%)
T3 (>4cm)	12 (27.91%)
T4 (arterial involvement*)	1 (2.33%)
Pathological lymph node status	
N0 (0)	18 (41.86%)
N1 (1-3)	21 (48.84%)
N2 (≥4)	4 (9.30%)
Distant Metastases	
M0	41 (95.35%)
M1	2 (4.65%)
TNM Stage	
I	17 (39.53%)
II	19 (44.19%)
III	5 (11.63%)
IV	2 (4.65%)
Histopathological examination	
Resection margin status	
R0	35 (81.40%)
R1	8 (18.60%)
Histologic grade	
Well differentiated (G1)	28 (65.12%)
Moderately differentiated (G2)	8 (18.60%)
Poorly differentiated (G3)	7 (16.28%)
Microscopic vascular invasion	
Yes	24 (55.81%)
No	19 (44.19%)
Perineural invasion	
Yes	36 (83.72%)
No	7 (16.28%)
Neo adjuvant & Adjuvant therapy	
Neo adjuvant therapy	
Yes	10 (23.26%)
No	33 (76.74%)
Adjuvant therapy	
Yes	42 (97.67%)
No	1 (2.33%)

*arterial involvement : Tumor involves the celiac axis, the common hepatic artery or the superior mesenteric artery

Figure 2. Kaplan-Meier curves for OS (A) and DFS (B) of 43 left-sided PDAC patients

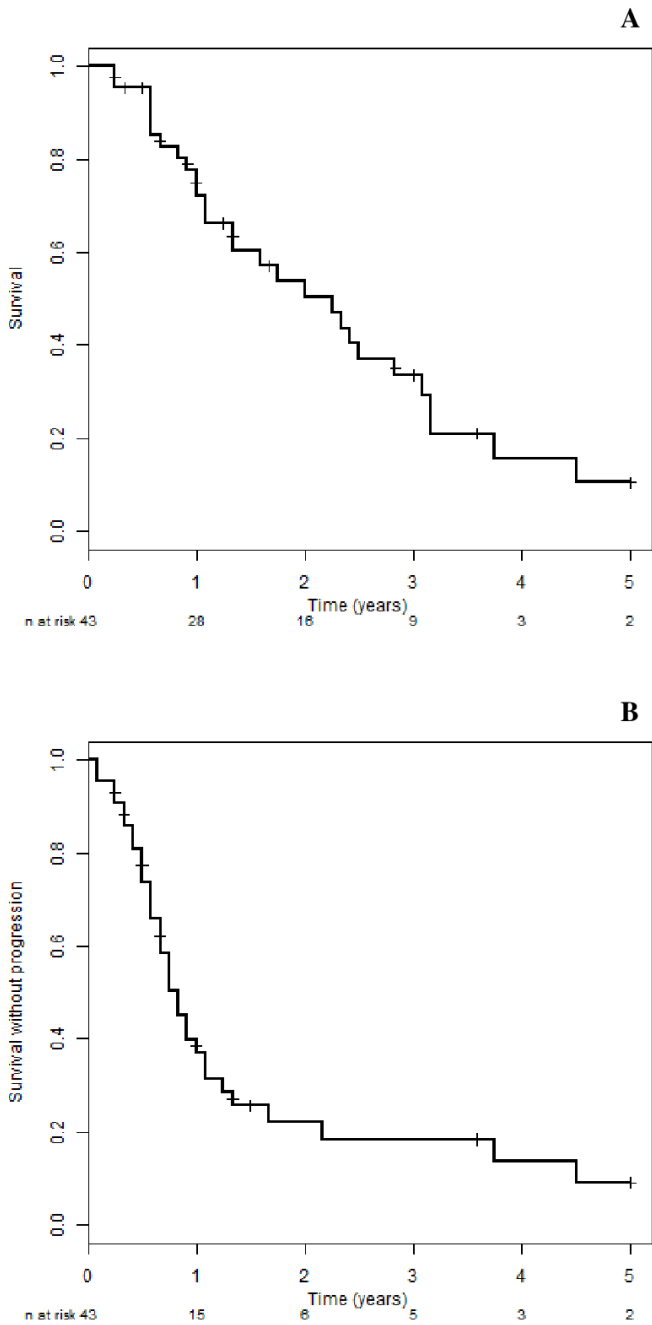


Table 2. Correlation between clinicopathological variables, TILs and CAFs

Characteristics	CD3			FoxP3/CD8		
	Low, n (%)	High, n (%)	<i>p value</i>	Low, n (%)	High, n (%)	<i>p value</i>
Age at diagnosis			0.0917			0.4086
≤60y	5 (15.63)	5 (45.45)		9 (28.13)	1 (9.09)	
>60y	27 (84.38)	6 (54.55)		23 (71.88)	10 (90.91)	
Gender			1.0000			0.7190
Female	12 (37.50)	4 (36.36)		11 (34.38)	5 (45.45)	
Male	20 (62.50)	7 (63.64)		21 (65.63)	6 (54.55)	
AJCC/UICC classification (8th edition)						
Pathological tumor size			0.0182			0.8672
T1 (≤2cm)	6 (18.75)	7 (63.64)		10 (31.25)	3 (27.27)	
T2 (>2cm, ≤4cm)	16 (50.00)	1 (9.09)		13 (40.63)	4 (36.36)	
T3 (>4cm)	9 (28.13)	3 (27.27)		8 (25.00)	4 (36.36)	
T4 (arterial involvement*)	1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)	
Pathological lymph node status			0.7633			0.0897
N0 (0)	13 (40.63)	5 (45.45)		14 (43.75)	4 (36.36)	
N1 (1-3)	15 (46.88)	6 (54.55)		17 (53.13)	4 (36.36)	
N2 (≥4)	4 (12.50)	0 (0.00)		1 (3.13)	3 (27.27)	
Distant Metastases			1.0000			1.0000
M0	30 (93.75)	11 (100.00)		30 (93.75)	11 (100.00)	
M1	2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)	
TNM Stage			0.5340			0.2723
I	12 (37.50)	5 (45.45)		14 (43.75)	3 (27.27)	
II	13 (40.63)	6 (54.55)		14 (43.75)	5 (45.45)	
III	5 (15.63)	0 (0.00)		2 (6.25)	3 (27.27)	
IV	2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)	
Histopathological examination						
Resection margin status			0.6563			0.4010
R0	25 (78.13)	10 (90.91)		27 (84.38)	8 (72.73)	
R1	7 (21.88)	1 (9.09)		5 (15.63)	3 (27.27)	
Histologic grade			1.0000			0.0371
Well differentiated (G1)	21 (65.63)	7 (63.64)		24 (75.00)	4 (36.36)	
Moderately differentiated (G2)	6 (18.75)	2 (18.18)		5 (15.63)	3 (27.27)	
Poorly differentiated (G3)	5 (15.63)	2 (18.18)		3 (9.38)	4 (36.36)	
Microscopic vascular invasion			0.0383			0.7279
Yes	21 (65.63)	3 (27.27)		17 (53.13)	7 (63.64)	
No	11 (34.38)	8 (72.73)		15 (46.88)	4 (36.36)	
Perineural invasion			0.3470			1.0000
Yes	28 (87.50)	8 (72.73)		27 (84.38)	9 (81.82)	
No	4 (12.50)	3 (27.27)		5 (15.63)	2 (18.18)	
Neo adjuvant & Adjuvant therapy						
Neo adjuvant therapy			0.6983			0.4086
Yes	7 (21.88)	3 (27.27)		9 (28.13)	1 (9.09)	
No	25 (78.13)	8 (72.73)		23 (71.88)	10 (90.91)	
Adjuvant therapy			1.0000			0.2558
Yes	31 (96.88)	11 (100.00)		32 (100.00)	10 (90.91)	
No	1 (3.13)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (9.09)	

Bold values are statistically significant.

Table 2. Correlation between clinicopathological variables, TILs and CAFs

Characteristics	CD3			CD4			CD8			FoxP3			CD4/CD3			FoxP3/CD8			Alpha SMA/Vimentine		
	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value	Low, n (%)	High, n (%)	p value
Age at diagnosis			0.0917			0.0917			0.0917			1.0000			1.0000			0.4086			0.6983
≤60y	5 (15.63)	5 (45.45)		5 (15.63)	5 (45.45)		5 (15.63)	5 (45.45)		8 (25.00)	2 (18.18)		8 (25.00)	2 (18.18)		9 (28.13)	1 (9.09)		7 (21.88)	3 (27.27)	
>60y	27 (84.38)	6 (54.55)		27 (84.38)	6 (54.55)		27 (84.38)	6 (54.55)		24 (75.00)	9 (81.82)		24 (75.00)	9 (81.82)		23 (71.88)	10 (90.91)		25 (78.13)	8 (72.73)	
Gender			1.0000			0.4942			1.0000			0.2781			1.0000			0.7190			0.4942
Female	12 (37.50)	4 (36.36)		13 (40.63)	3 (27.27)		12 (37.50)	4 (36.36)		10 (31.25)	6 (54.55)		12 (37.50)	4 (36.36)		11 (34.38)	5 (45.45)		13 (40.63)	3 (27.27)	
Male	20 (62.50)	7 (63.64)		19 (59.38)	8 (72.73)		20 (62.50)	7 (63.64)		22 (68.75)	5 (45.45)		20 (62.50)	7 (63.64)		21 (65.63)	6 (54.55)		19 (59.38)	8 (72.73)	
AJCC/UICC classification (8th edition)																					
Pathological tumor size			0.0182			0.5618			0.2590			0.9323			0.1205			0.8672			0.7160
T1 (≤2cm)	6 (18.75)	7 (63.64)		8 (25.00)	5 (45.45)		7 (21.88)	6 (54.55)		9 (28.13)	4 (36.36)		12 (37.50)	1 (9.09)		10 (31.25)	3 (27.27)		11 (34.38)	2 (18.18)	
T2 (>2cm, ≤4cm)	16 (50.00)	1 (9.09)		14 (43.75)	3 (27.27)		14 (43.75)	3 (27.27)		13 (40.63)	4 (36.36)		12 (37.50)	5 (45.45)		13 (40.63)	4 (36.36)		12 (37.50)	5 (45.45)	
T3 (>4cm)	9 (28.13)	3 (27.27)		9 (28.13)	3 (27.27)		10 (31.25)	2 (18.18)		9 (28.13)	3 (27.27)		8 (25.00)	4 (36.36)		8 (25.00)	4 (36.36)		8 (25.00)	4 (36.36)	
T4 (arterial involvement*)	1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (9.09)		1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)	
Pathological lymph node status			0.7633			0.4086			0.5392			0.0769			0.4086			0.0897			1.0000
N0 (0)	13 (40.63)	5 (45.45)		14 (43.75)	4 (36.36)		12 (37.50)	6 (54.55)		15 (46.88)	3 (27.27)		14 (43.75)	4 (36.36)		14 (43.75)	4 (36.36)		13 (40.63)	5 (45.45)	
N1 (1-3)	15 (46.88)	6 (54.55)		14 (43.75)	7 (63.64)		16 (50.00)	5 (45.45)		16 (50.00)	5 (45.45)		14 (43.75)	7 (63.64)		17 (53.13)	4 (36.36)		16 (50.00)	5 (45.45)	
N2 (≥4)	4 (12.50)	0 (0.00)		4 (12.50)	0 (0.00)		4 (12.50)	0 (0.00)		1 (3.13)	3 (27.27)		4 (12.50)	0 (0.00)		1 (3.13)	3 (27.27)		3 (9.38)	1 (9.09)	
Distant Metastases			1.0000			0.4507			1.0000			1.0000			0.4507			1.0000			1.0000
M0	30 (93.75)	11 (100.00)		31 (96.88)	10 (90.91)		30 (93.75)	11 (100.00)		30 (93.75)	11 (100.00)		31 (96.88)	10 (90.91)		30 (93.75)	11 (100.00)		30 (93.75)	11 (100.00)	
M1	2 (6.25)	0 (0.00)		1 (3.13)	1 (9.09)		2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)		1 (3.13)	1 (9.09)		2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)	
TNM Stage			0.5340			0.4273			0.4773			0.2723			0.6600			0.2723			0.9375
I	12 (37.50)	5 (45.45)		13 (40.63)	4 (36.36)		11 (34.38)	6 (54.55)		14 (43.75)	3 (27.27)		14 (43.75)	3 (27.27)		14 (43.75)	3 (27.27)		13 (40.63)	4 (36.36)	
II	13 (40.63)	6 (54.55)		13 (40.63)	6 (54.55)		14 (43.75)	5 (45.45)		14 (43.75)	5 (45.45)		13 (40.63)	6 (54.55)		14 (43.75)	5 (45.45)		13 (40.63)	6 (54.55)	
III	5 (15.63)	0 (0.00)		5 (15.63)	0 (0.00)		5 (15.63)	0 (0.00)		2 (6.25)	3 (27.27)		4 (12.50)	1 (9.09)		2 (6.25)	3 (27.27)		4 (12.50)	1 (9.09)	
IV	2 (6.25)	0 (0.00)		1 (3.13)	1 (9.09)		2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)		1 (3.13)	1 (9.09)		2 (6.25)	0 (0.00)		2 (6.25)	0 (0.00)	
Histopathological examination																					
Resection margin status			0.6563			0.0900			0.0900			0.4010			0.4010			0.4010			0.6563
R0	25 (78.13)	10 (90.91)		24 (75.00)	11 (100.00)		24 (75.00)	11 (100.00)		27 (84.38)	8 (72.73)		27 (84.38)	8 (72.73)		27 (84.38)	8 (72.73)		25 (78.13)	10 (90.91)	
R1	7 (21.88)	1 (9.09)		8 (25.00)	0 (0.00)		8 (25.00)	0 (0.00)		5 (15.63)	3 (27.27)		5 (15.63)	3 (27.27)		5 (15.63)	3 (27.27)		7 (21.88)	1 (9.09)	
Histologic grade			1.0000			1.0000			0.7731			0.6823			0.6016			0.0371			1.0000
Well differentiated (G1)	21 (65.63)	7 (63.64)		21 (65.63)	7 (63.64)		20 (62.50)	8 (72.73)		21 (65.63)	7 (63.64)		22 (68.75)	6 (54.55)		24 (75.00)	4 (36.36)		21 (65.63)	7 (63.64)	
Modestly differentiated (G2)	6 (18.75)	2 (18.18)		6 (18.75)	2 (18.18)		7 (21.88)	1 (9.09)		5 (15.63)	3 (27.27)		5 (15.63)	3 (27.27)		5 (15.63)	3 (27.27)		6 (18.75)	2 (18.18)	
Poorly differentiated (G3)	5 (15.63)	2 (18.18)		5 (15.63)	2 (18.18)		5 (15.63)	2 (18.18)		6 (18.75)	1 (9.09)		5 (15.63)	2 (18.18)		3 (9.38)	4 (36.36)		5 (15.63)	2 (18.18)	
Microscopic vascular invasion			0.0383			0.8947			0.1703			0.1703			1.0000			0.7279			0.7279
Yes	21 (65.63)	3 (27.27)		19 (59.38)	5 (45.45)		20 (62.50)	4 (36.36)		20 (62.50)	4 (36.36)		18 (56.25)	6 (54.55)		17 (53.13)	7 (63.64)		17 (53.13)	7 (63.64)	
No	11 (34.38)	8 (72.73)		13 (40.63)	6 (54.55)		12 (37.50)	7 (63.64)		12 (37.50)	7 (63.64)		14 (43.75)	5 (45.45)		15 (46.88)	4 (36.36)		15 (46.88)	4 (36.36)	
Perineural invasion			0.3470			0.3470			0.6563			0.0584			1.0000			1.0000			0.3470
Yes	28 (87.50)	8 (72.73)		28 (87.50)	8 (72.73)		26 (81.25)	10 (90.91)		29 (90.63)	7 (63.64)		27 (84.38)	9 (81.82)		27 (84.38)	9 (81.82)		28 (87.50)	8 (72.73)	
No	4 (12.50)	3 (27.27)		4 (12.50)	3 (27.27)		6 (18.75)	1 (9.09)		3 (9.38)	4 (36.36)		5 (15.63)	2 (18.18)		5 (15.63)	2 (18.18)		4 (12.50)	3 (27.27)	
Neo adjuvant & Adjuvant therapy																					
Neo adjuvant therapy			0.6983			1.0000			0.6983			0.6983			1.0000			0.4086			0.6983
Yes	7 (21.88)	3 (27.27)		8 (25.00)	2 (18.18)		7 (21.88)	3 (27.27)		7 (21.88)	3 (27.27)		8 (25.00)	2 (18.18)		9 (28.13)	1 (9.09)		7 (21.88)	3 (27.27)	
No	25 (78.13)	8 (72.73)		24 (75.00)	9 (81.82)		25 (78.13)	8 (72.73)		25 (78.13)	8 (72.73)		24 (75.00)	9 (81.82)		23 (71.88)	10 (90.91)		25 (78.13)	8 (72.73)	
Adjuvant therapy			1.0000			1.0000			1.0000			1.0000			0.2558			0.2558			0.2558
Yes	31 (96.88)	11 (100.00)		31 (96.88)	11 (100.00)		31 (96.88)	11 (100.00)		31 (96.88)	11 (100.00)		32 (100.00)	10 (90.91)		32 (100.00)	10 (90.91)		32 (100.00)	10 (90.91)	
No	1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		1 (3.13)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (9.09)		0 (0.00)	1 (9.09)		0 (0.00)	1 (9.09)	

Bold values are statistically significant.

Figure 3. Kaplan-Meier curves for OS (A) and DFS (B) stratified by CD4/CD3 lymphocytes ratio in left-sided PDAC patients

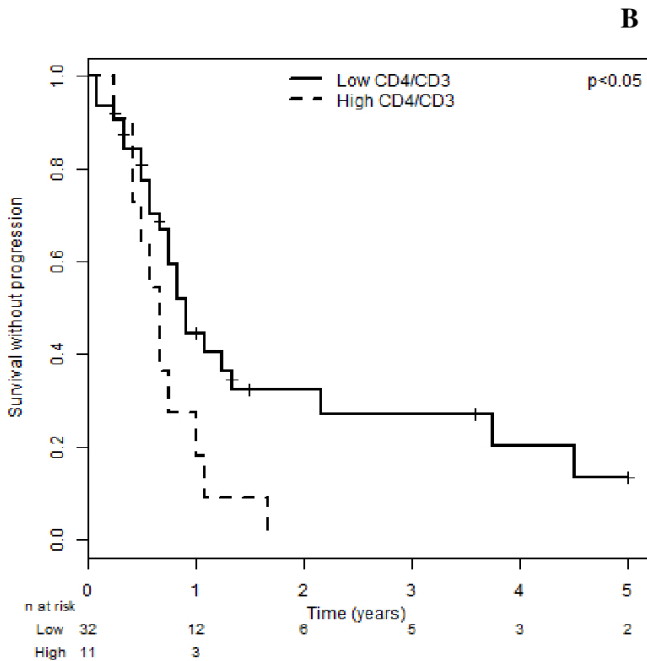
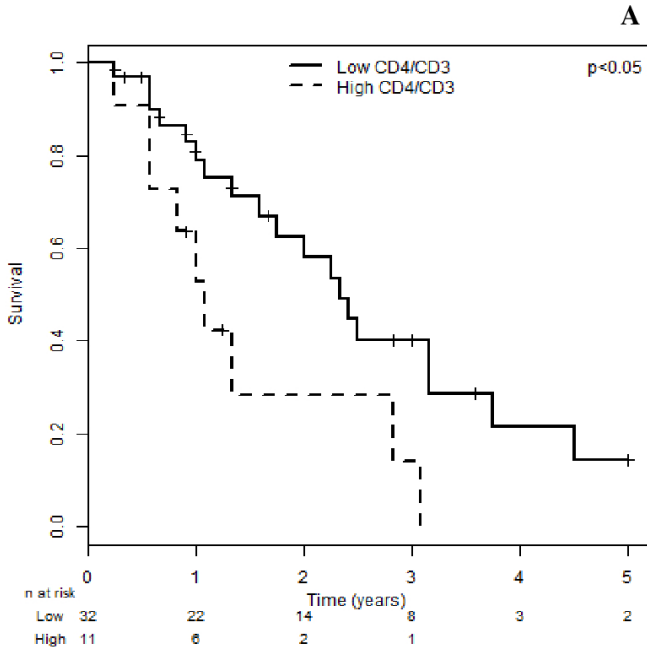


Table 3. Univariate Cox Regression Analysis of DFS and OS in Relation to Clinicopathological variables

Characteristics	Number of patients	Disease Free Survival		Overall Survival	
		HR(95%CI)	p value	HR(95%CI)	p value
Age at diagnosis, median (range)	68 (45-87)	1.00 (0.97-1.04)	0.9745	0.98 (0.95-1.02)	0.4531
≤60y	10 (23.26%)				
>60y	33 (76.74%)				
Gender					
Female	16 (37.21%)	1		1	
Male	27 (62.79%)	1.09 (0.54-2.30)	0.8123	1.18 (0.56-2.63)	0.6670
AJCC/UICC classification (8th edition)					
Pathological tumor size			0.0012		0.0014
T1 (≤2cm)	13 (30.23%)	1		1	
T2 (>2cm, ≤4cm)	17 (39.53%)	3.55 (1.35-10.77)	0.0095	2.43 (0.88-7.50)	0.0865
T3 (>4cm)	12 (27.91%)	4.50 (1.67-13.92)	0.0026	4.68 (1.63-15.22)	0.0040
T4 (arterial involvement*)	1 (2.33%)	51.41 (4.45-388.60)	0.0048	107.77 (7.80-1519.20)	0.0020
Pathological lymph node status			0.0820		0.4977
N0 (0)	18 (41.86%)	1		1	
N1 (1-3)	21 (48.84%)	1.61 (0.77-3.54)	0.2104	1.53 (0.68-3.70)	0.3095
N2 (≥4)	4 (9.30%)	3.94 (1.14-11.68)	0.0323	1.80 (0.51-5.57)	0.3353
Distant Metastases					
M0	41 (95.35%)	1		1	
M1	2 (4.65%)	3.75 (0.75-11.88)	0.0965	7.77 (1.48-27.59)	0.0199
TNM Stage			0.0198		0.0544
I	17 (39.53%)	1		1	
II	19 (44.19%)	1.56 (0.72-3.61)	0.2607	1.52 (0.64-3.91)	0.3492
III	5 (11.63%)	5.13 (1.60-15.07)	0.0076	2.42 (0.75-7.45)	0.1348
IV	2 (4.65%)	5.80 (1.07-21.75)	0.0425	10.58 (1.86-44.72)	0.0117
Histopathological examination					
Resection margin status					
R0	35 (81.40%)	1		1	
R1	8 (18.60%)	1.62 (0.66-3.54)	0.2735	1.81 (0.69-4.16)	0.2128
Histologic grade			0.4112		0.6803
Well differentiated (G1)	28 (65.12%)	1		1	
Moderately differentiated (G2)	8 (18.60%)	1.24 (0.49-2.81)	0.6276	1.00 (0.37-2.42)	0.9986
Poorly differentiated (G3)	7 (16.28%)	1.82 (0.73-4.08)	0.1882	1.51 (0.56-3.59)	0.3936
Microscopic vascular invasion					
Yes	24 (55.81%)	1.18 (0.58-2.47)	0.6547	1.27 (0.57-3.06)	0.5656
No	19 (44.19%)	1		1	
Perineural invasion					
Yes	36 (83.72%)	1.14 (0.49-3.20)	0.7736	1.18 (0.47-3.73)	0.7482
No	7 (16.28%)	1		1	
Neo adjuvant & Adjuvant therapy					
Neo adjuvant therapy					
Yes	10 (23.26%)	0.93 (0.36-2.07)	0.8603	1.48 (0.55-3.44)	0.4104
No	33 (76.74%)	1		1	
Adjuvant therapy					
Yes	42 (97.67%)	0.19 (0.05-1.79)	0.1232	0.10 (0.02-0.93)	0.0445
No	1 (2.33%)	1		1	

95% CI indicates 95% confidence interval; HR, hazard ratio

Bold values are statistically significant

*arterial involvement : Tumor involves the celiac axis, the common hepatic artery or the superior mesenteric artery

Figure 4. Kaplan-Meier curves for OS (A) and DFS (B) stratified by CD4/CD3 lymphocytes ratio and low CAFs infiltration (low α SMA/vimentin) in left-sided PDAC patients

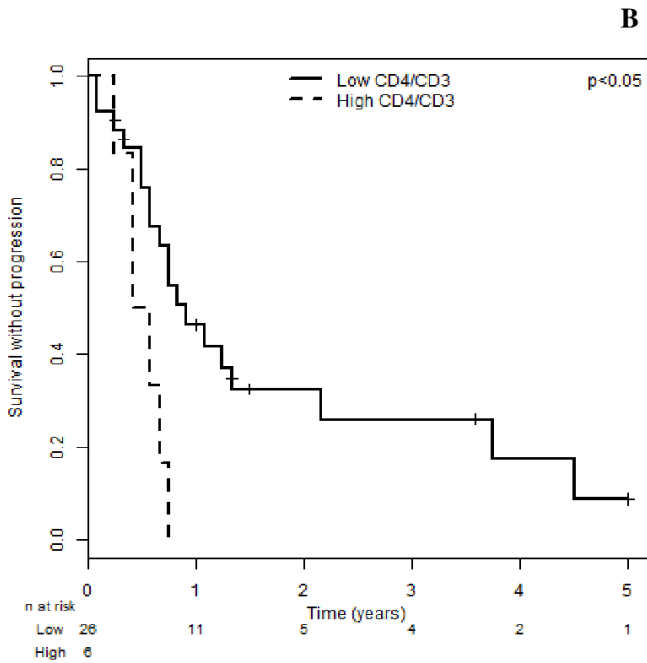
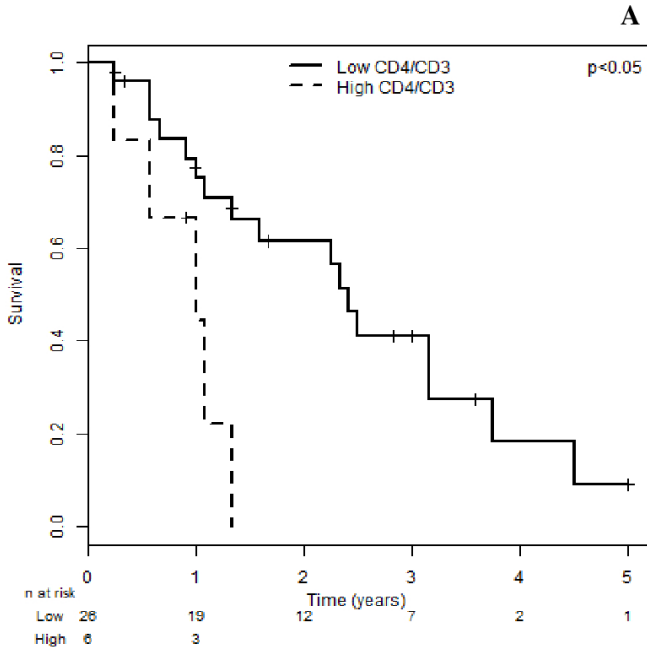


Table 4. Univariate Cox Regression Analysis of DFS and OS in Relation to TILs and CAFs

Characteristics			Disease Free Survival		Overall Survival	
			HR(95%CI)	p value	HR(95%CI)	p value
Tumor-Infiltrating Lymphocytes						
CD3	Low	✓	1		1	
	High		0.70 (0.29-1.52)	0.3866	0.73 (0.28-1.66)	0.4628
CD4	Low	✓	1		1	
	High		1.23 (0.55-2.55)	0.6007	1.41 (0.59-3.08)	0.4230
CD45	Low	✓	1		1	
	High		0.77 (0.33-1.63)	0.5155	0.76 (0.31-1.69)	0.5121
CD8	Low	✓	1		1	
	High		0.61 (0.24-1.36)	0.2378	0.82 (0.31-1.87)	0.6537
FoxP3	Low	✓	1		1	
	High		1.04 (0.44-2.20)	0.9321	1.00 (0.40-2.25)	0.9974
Cancer-Associated Fibroblasts						
Alpha-SMA	Low	✓	1		1	
	High		1.39 (0.62-2.88)	0.4029	1.39 (0.56-3.11)	0.4521
Vimentin	Low	✓	1		1	
	High		0.52 (0.20-1.15)	0.1108	0.50 (0.18-0.18)	0.1167
Others						
Ki67	0	✓	1	0.4721	1	0.5280
	≤5		1.75 (0.55-7.04)	0.3573	2.04 (0.56-10.83)	0.2958
	>5 , ≤10		2.05 (0.70-7.96)	0.1999	1.63 (0.48-8.37)	0.4614
	>10 , ≤15		3.07 (0.02-34.31)	0.5221	15.05 (0.10-256.11)	0.2024
	>15 , ≤20		5.01 (0.79-27.51)	0.0820	2.79 (0.25-21.76)	0.3562
	>20		3.03 (0.80-13.20)	0.1033	3.25 (0.77-18.35)	0.1096
PDL1	0	✓	1		1	
	1		1.17 (0.48-2.55)	0.7076	1.39 (0.55-3.10)	0.4632
Ratios						
CD3/CD45	Low	✓	1		1	
	High		0.58 (0.24-1.26)	0.1771	0.64 (0.25-1.46)	0.2981
CD4/CD3	Low	✓	1		1	
	High		2.23 (1.04-4.61)	0.0410	2.62 (1.11-5.88)	0.0284
CD8/CD3	Low	✓	1		1	
	High		0.61 (0.26-1.30)	0.2095	0.65 (0.27-1.44)	0.2966
CD4/CD8	Low	✓	1		1	
	High		1.38 (0.64-2.80)	0.3987	1.52 (0.64-3.31)	0.3281
FoxP3/CD3	Low	✓	1		1	
	High		0.75 (0.32-1.59)	0.4694	0.78 (0.33-1.70)	0.5439
FoxP3/CD4	Low	✓	1		1	
	High		0.79 (0.32-1.72)	0.5724	0.73 (0.29-1.64)	0.4638
FoxP3/CD8	Low	✓	1		1	
	High		1.95 (0.91-3.94)	0.0819	1.69 (0.78-3.52)	0.1795
Alpha-SMA/Vimentin	Low	✓	1		1	
	High		0.88 (0.38-1.85)	0.7495	0.91 (0.35-2.06)	0.8235

95% CI indicates 95% confidence interval; HR, hazard ratio

Bold values are statistically significant.

Table 5. CAFs' influence with respect to immune infiltration

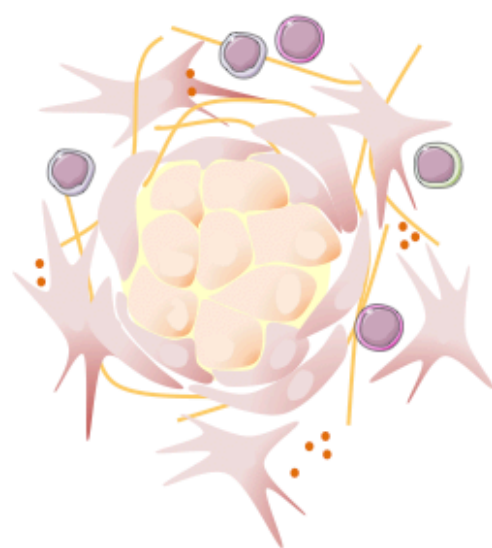
Tumor Infiltrating Lymphocytes		CAFs (AlphaSMA/Vimentin)	Disease Free Survival		Overall Survival	
			HR(95%CI)	<i>p</i> value	HR(95%CI)	<i>p</i> value
CD3	Low	High	1		1	
	High		1.21 (0.01-12.57)	0.9026	3.00 (0.02-56.24)	0.5434
	Low	Low	1		1	
	High		0.71 (0.28-1.61)	0.4204	0.71 (0.26-1.71)	0.4553
CD4	Low	High	1		1	
	High		1.37 (0.24-6.30)	0.6959	1.81 (0.16-13.79)	0.5819
	Low	Low	1		1	
	High		1.25 (0.50-2.86)	0.6145	1.50 (0.58-3.54)	0.3845
CD8	Low	High	1		1	
	High		1.21 (0.01-12.57)	0.9026	3.00 (0.02-56.24)	0.5434
	Low	Low	1		1	
	High		0.61 (0.23-1.43)	0.2643	0.82 (0.30-1.97)	0.6671
FoxP3	Low	High	1		1	
	High		0.80 (0.14-3.24)	0.7707	1.62 (0.27-8.49)	0.5689
	Low	Low	1		1	
	High		1.15 (0.43-2.73)	0.7640	0.94 (0.32-2.38)	0.9076
CD4/CD3	Low	High	1		1	
	High		1.26 (0.32-5.54)	0.7416	1.75 (0.38-10.20)	0.4745
	Low	Low	1		1	
	High		3.46 (1.22-9.04)	0.0216	4.07 (1.27-12.01)	0.0197
FoxP3/CD8	Low	High	1		1	
	High		1.64 (0.37-6.37)	0.4938	3.93 (0.75-23.83)	0.1015
	Low	Low	1		1	
	High		1.88 (0.77-4.26)	0.1611	1.34 (0.54-3.08)	0.5124

Bolds values are statistically significant.

DFS & OS

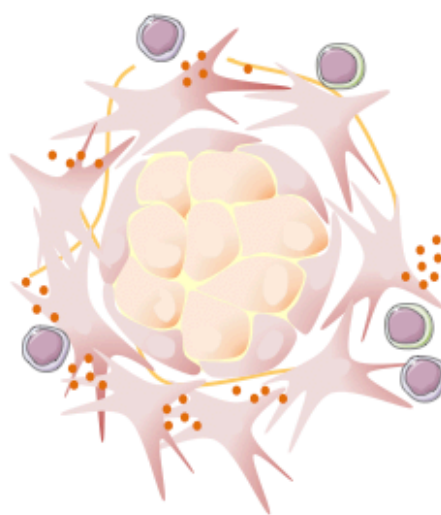
Good

Bad



**Low CD4 / CD3
ratio**

**High α -SMA /
vimentin ratio**



**High CD4 / CD3
ratio**

**Low α -SMA /
vimentin ratio**

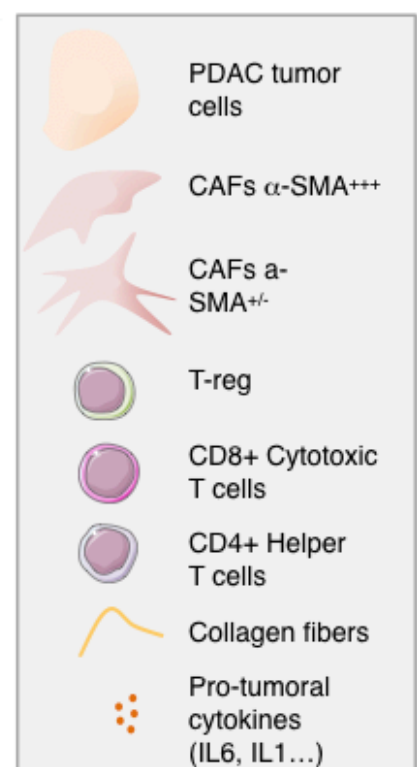


Table 6. TIL's influence on survival in pancreatic cancer

	CD3 High	CD4 High	CD8 High	FoxP3 Low	CD20 High
Ino <i>et al.</i> * (2013)		+	+	+	
Tewari <i>et al.</i> (2013)	+				+
Hwang <i>et al.</i> ** (2016)			+	+	
Jiang <i>et al.</i> (2014)				+	
Ryschich <i>et al.</i> (2005)			+		
Mahajan <i>et al.</i> (2018)	+				
Karakhanova <i>et al.</i> (2015)	+	+	+		
Wartenberg <i>et al.</i> (2015)				+	
Miksch <i>et al.</i> (2018)	+		+		+
Nejati <i>et al.</i> (2017)		+			
Tahkola <i>et al.</i> (2018)	+		+		

* ratio : CD4high/CD8high/FoxP3low

** ratio : CD8high/FoxP3low

RÉFÉRENCES

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
2. Rahib, L. *et al.* Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* **74**, 2913–2921 (2014).
3. Nowak, N. J. *et al.* Genome-wide aberrations in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* **161**, 36–50 (2005).
4. Büchler, M. *et al.* A randomized controlled trial of adjuvant immunotherapy (murine monoclonal antibody 494/32) in resectable pancreatic cancer. *Cancer* **68**, 1507–1512 (1991).
5. Friess, H., Büchler, M., Krüger, M. & Beger, H. G. Treatment of duct carcinoma of the pancreas with the LH-RH analogue buserelin. *Pancreas* **7**, 516–521 (1992).
6. Coveler, A. L., Herman, J. M., Simeone, D. M. & Chiorean, E. G. Localized Pancreatic Cancer: Multidisciplinary Management. 10
7. Hartwig, W., Werner, J. & Büchler, M. W. Prognosis of resected pancreatic cancer: is the refined resection margin status dispensable? *Langenbecks Arch. Surg.* **397**, 859–860 (2012).
8. Louvet, C. & Philip, P. A. Accomplishments in 2007 in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer. *Gastrointest. Cancer Res. GCR* **2**, S37–S41 (2008).
9. Greenhalf, W. *et al.* Pancreatic Cancer hENT1 Expression and Survival From Gemcitabine in Patients From the ESPAC-3 Trial. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **106**, (2014).
10. Badiyan, S. N., Molitoris, J. K., Chuong, M. D., Regine, W. F. & Kaiser, A. The Role of Radiation Therapy for Pancreatic Cancer in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **26**, 431–453 (2017).
11. Burris, H. A. *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.* **15**, 2403–2413 (1997).
12. Thierry, C. *et al.* FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **9** (2011).
13. Von Hoff, D. D. *et al.* Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus

- Gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1691–1703 (2013).
14. Hammel, P. *et al.* Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 1844 (2016).
 15. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* **64**, 9–29 (2014).
 16. Hidalgo, M. Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1605–1617 (2010).
 17. Erkan, M. *et al.* The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 454–467 (2012).
 18. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
 19. Erkan, M. *et al.* The Activated Stroma Index Is a Novel and Independent Prognostic Marker in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 1155–1161 (2008).
 20. Costa, A. *et al.* Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell* **33**, 463–479.e10 (2018).
 21. Neuzillet, C. *et al.* Inter- and intra-tumoural heterogeneity in cancer-associated fibroblasts of human pancreatic ductal adenocarcinoma: CAF heterogeneity in pancreatic cancer. *J. Pathol.* (2019). doi:10.1002/path.5224
 22. Öhlund, D. *et al.* Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J. Exp. Med.* jem.20162024 (2017). doi:10.1084/jem.20162024
 23. Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* **21**, 137–148 (2004).
 24. Galon, J. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science* **313**, 1960–1964 (2006).
 25. Clemente, C. G. *et al.* Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* **77**, 1303–1310 (1996).
 26. Salgado, R. *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 259–271 (2015).
 27. Geng, Y. *et al.* Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-

- Analysis. *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **37**, 1560–1571 (2015).
28. Zhang, L. *et al.* Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**, 203–213 (2003).
 29. Pagès, F. *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2654–2666 (2005).
 30. Yuan, X.-L. *et al.* Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner. *Clin. Immunol. Orlando Fla* **134**, 277–288 (2010).
 31. Hinz, S. *et al.* Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer. *Cancer Res.* **67**, 8344–8350 (2007).
 32. Jiang, Y. *et al.* FOXP3+ Lymphocyte Density in Pancreatic Cancer Correlates with Lymph Node Metastasis. *PLoS ONE* **9**, e106741 (2014).
 33. Bates, G. J. *et al.* Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 5373–5380 (2006).
 34. Fu, J. *et al.* Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology* **132**, 2328–2339 (2007).
 35. Gao, Q. *et al.* Infiltrating memory/senescent T cell ratio predicts extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 455–466 (2012).
 36. Kim, H.-I. *et al.* The ratio of intra-tumoral regulatory T cells (Foxp3+)/helper T cells (CD4+) is a prognostic factor and associated with recurrence pattern in gastric cardia cancer. *J. Surg. Oncol.* **104**, 728–733 (2011).
 37. Petersen, R. P. *et al.* Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer* **107**, 2866–2872 (2006).
 38. Sinicrope, F. A. *et al.* Intraepithelial effector (CD3+)/regulatory (FoxP3+) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma. *Gastroenterology* **137**, 1270–1279 (2009).
 39. Gooden, M. J. M., de Bock, G. H., Leffers, N., Daemen, T. & Nijman, H. W. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br. J. Cancer* **105**, 93–103 (2011).

40. Slidell, M. B. *et al.* Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **15**, 165–174 (2008).
41. Ferrone, C. R. *et al.* Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2897–2902 (2006).
42. Kamarajah, S. K., Burns, W. R., Frankel, T. L., Cho, C. S. & Nathan, H. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 2023–2030 (2017).
43. Mahajan, U. M. *et al.* Immune Cell and Stromal Signature Associated With Progression-Free Survival of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* **155**, 1625-1639.e2 (2018).
44. Tjomsland, V. *et al.* The desmoplastic stroma plays an essential role in the accumulation and modulation of infiltrated immune cells in pancreatic adenocarcinoma. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, 212810 (2011).
45. Wartenberg, M. *et al.* Accumulation of FOXP3+T-cells in the tumor microenvironment is associated with an epithelial-mesenchymal-transition-type tumor budding phenotype and is an independent prognostic factor in surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* **6**, (2015).
46. Ino, Y. *et al.* Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* **108**, 914–923 (2013).
47. Miksch, R. C. *et al.* Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Neutrophils on Survival of Patients with Upfront Resection of Pancreatic Cancer. *Cancers* **11**, (2019).
48. Dreyer, S. B. *et al.* Defining the molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma: Molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* **105**, e183–e191 (2018).
49. Hwang, H. K. *et al.* Prognostic impact of the tumor-infiltrating regulatory T-cell (Foxp3+)/activated cytotoxic T lymphocyte (granzyme B+) ratio on resected left-sided pancreatic cancer. *Oncol. Lett.* **12**, 4477–4484 (2016).

50. Ginestier, C. *et al.* Distinct and Complementary Information Provided by Use of Tissue and DNA Microarrays in the Study of Breast Tumor Markers. *Am. J. Pathol.* **161**, 1223–1233 (2002).
51. Fléjou, J.-F. Classification OMS 2010 des tumeurs digestives : la quatrième édition. *Ann. Pathol.* **31**, S27–S31 (2011).
52. Kleeff, J. *et al.* Pancreatic cancer. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16022 (2016).
53. Waddell, N. *et al.* Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* **518**, 495–501 (2015).
54. Collisson, E. A. *et al.* Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Their Differing Responses to Therapy. *Nat. Med.* **17**, 500–503 (2011).
55. Bailey, P. *et al.* Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* **531**, 47–52 (2016).
56. Moffitt, R. A. *et al.* Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat. Genet.* **47**, 1168–1178 (2015).
57. Brennan, M. F., Kattan, M. W., Klimstra, D. & Conlon, K. Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann. Surg.* **240**, 293–298 (2004).
58. Maitra, A. & Hruban, R. H. Pancreatic Cancer. *Annu. Rev. Pathol.* **3**, 157–188 (2008).
59. Rucki, A. A. & Zheng, L. Pancreatic cancer stroma: Understanding biology leads to new therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* **20**, 2237–2246 (2014).
60. Chu, G. C., Kimmelman, A. C., Hezel, A. F. & DePinho, R. A. Stromal biology of pancreatic cancer. *J. Cell. Biochem.* **101**, 887–907 (2007).
61. Feig, C. *et al.* The Pancreas Cancer Microenvironment. *Clin. Cancer Res.* **18**, 4266–4276 (2012).
62. Waghray, M., Yalamanchili, M., di Magliano, M. P. & Simeone, D. M. Deciphering the role of stroma in pancreatic cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **29**, 537–543 (2013).
63. Denkert, C. *et al.* Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 105–113 (2010).
64. Ali, H. R. *et al.* Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 1536–1543 (2014).
65. Topalian, S. L. *et al.* Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients

- With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1020–1030 (2014).
66. Bunn, P. A. Karnofsky Award 2016: A Lung Cancer Journey, 1973 to 2016. *J. Clin. Oncol.* **35**, 243–252 (2017).
67. Verma, S. *et al.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1783–1791 (2012).
68. Hewish, M., Lord, C. J., Martin, S. A., Cunningham, D. & Ashworth, A. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **7**, 197–208 (2010).
69. Skelton, R. A., Javed, A., Zheng, L. & He, J. Overcoming the resistance of pancreatic cancer to immune checkpoint inhibitors. *J. Surg. Oncol.* **116**, 55–62 (2017).
70. Verbeke, C. S. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology* **52**, 787–796 (2008).
71. Verbeke, C. S. & Menon, K. V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB* **11**, 282–289 (2009).
72. Romagnani, S. T Cell Subpopulations. in *Chemical Immunology and Allergy* (eds. Bergmann, K.-C. & Ring, J.) **100**, 155–164 (S. KARGER AG, 2014).
73. Tewari, N. *et al.* The presence of tumour-associated lymphocytes confers a good prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: an immunohistochemical study of tissue microarrays. *BMC Cancer* **13**, 436 (2013).
74. Karakhanova, S. *et al.* Prognostic and predictive value of immunological parameters for chemoradioimmunotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Cancer* **112**, 1027–1036 (2015).
75. Tahkola, K. *et al.* High immune cell score predicts improved survival in pancreatic cancer. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **472**, 653–665 (2018).
76. Nejati, R. *et al.* Prognostic Significance of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Pancreas* **46**, 1180–1187 (2017).
77. Ryschich, E. *et al.* Control of T-Cell-Mediated Immune Response by HLA Class I in Human Pancreatic Carcinoma. **8**
78. Özdemir, B. C. *et al.* Depletion of Carcinoma-Associated Fibroblasts and Fibrosis Induces

- Immunosuppression and Accelerates Pancreas Cancer with Diminished Survival. *Cancer Cell* **25**, 719–734 (2014).
79. Shan, T. *et al.* Cancer-associated fibroblasts enhance pancreatic cancer cell invasion by remodeling the metabolic conversion mechanism. *Oncol. Rep.* **37**, 1971–1979 (2017).
80. Battaglia, R. A., Delic, S., Herrmann, H. & Snider, N. T. Vimentin on the move: new developments in cell migration. *Frontiers Research* **7**, (2018).
81. Kalluri, R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **16**, 582–598 (2016).
82. Postow, M. A., Callahan, M. K. & Wolchok, J. D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1974–1982 (2015).
83. Birnbaum, D. J. *et al.* Prognostic value of PDL1 expression in pancreatic cancer. *Oncotarget* **7**, 71198–71210 (2016).
84. Penault-Llorca, F. & Radosevich-Robin, N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology (Phila.)* **49**, 166–171 (2017).

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.