



HAL
open science

Lamines A/C dans la carcinogénèse colique : caractérisation et évaluation de leurs potentiels rôles de biomarqueurs

Jérôme Winkler

► **To cite this version:**

Jérôme Winkler. Lamines A/C dans la carcinogénèse colique : caractérisation et évaluation de leurs potentiels rôles de biomarqueurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02381079

HAL Id: dumas-02381079

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02381079>

Submitted on 26 Nov 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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Lamines A/C dans la carcinogène colique :
Caractérisation et évaluation de leurs potentiels rôles de biomarqueurs**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 8 Octobre 2019

Par Monsieur Jérôme WINKLER

Né le 26 décembre 1990 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

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

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe

Président

Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) KASPI Elise

Assesseur

Madame le Docteur OLSCHWANG Sylviane

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

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non 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
	ALDIGHIERI 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		JOUVE 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		MICHOTEY 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
RUF0 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	RUFUO 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	JOUVE 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/DUTOUR 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
CHAUMOITRE 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 Mikaël	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/BENHAIM 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)

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)

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)

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)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
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

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 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)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS 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)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 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)

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
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

TRANSFUSION ; TRANSFUSION 4701

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

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)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

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

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

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

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

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

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

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

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

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

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)

PHYSIOLOGIE 4402

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)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE 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)

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

A notre président du jury, Monsieur le Pr Philippe GRANDVAL

Je te remercie de m'avoir fait confiance depuis le début de cette aventure. Ton encadrement et ta disponibilité ont été de tous les instants. Ton dévouement pour le service et pour les patients est pour moi un exemple à suivre.

En cet instant, il me revient cette phrase, que tu m'as dite lors d'une des premières discussions que nous avons eue concernant mon avenir : « Je souhaite simplement que tu sois heureux et épanoui dans ta vie, quoique tu décides ». Je pense toujours que j'ai fait le bon choix. Je suis honoré que tu présides aujourd'hui ma thèse.

A Monsieur le Pr Stéphane GARCIA

Je souhaitais te remercier de m'avoir accueilli et former à cette merveilleuse spécialité qu'est l'anatomie et cytologie pathologiques. Ta disponibilité, tes conseils et ton soutien ont été déterminants dans ce travail. Pour cela je t'en remercie et t'en suis très reconnaissant. Ces derniers mois à observer les polypes par l'oculaire du microscope m'ont fait prendre conscience des nombreux défis qu'il reste à relever. Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

A Madame le Dr Sylviane Olscwhang

Je te remercie pour ta disponibilité, tes conseils et ta vision scientifique qui ont beaucoup contribué à ce projet. Je te remercie de siéger aujourd'hui dans mon jury.

A Madame le Dr Elise Kaspi

Merci de m'avoir accueilli au sein du laboratoire, de m'avoir encadré et conseillé ces derniers mois. Ta gentillesse et tes conseils m'ont été d'une aide précieuse durant ce travail. Je te remercie de siéger aujourd'hui dans mon jury.

A mes chefs

Au Pr Laugier, professeur passionné, rigoureux et profondément humain qui restera un modèle pour moi.

Au Pr Seitz, à Laetitia, Manu, Muriel, Marine et Floriane, de m'avoir formé à l'onco et à la gastro pendant les deux semestres à vos cotés.

A Philippe, Aude, Pascale, Farid, Ryma . Vous m'avez énormément apporté sur le plan professionnel et personnel.

Au « Chef », Mr Giovannini, à Christian, Fabrice, Jean-phi et Erwan, de votre gentillesse et de votre engagement à nous transmettre le virus des endoscopies.

A Marion, Kévin , Sophie, Amina , Véronique et Jean-Philippe de votre accueil et votre passion.

Au Pr Barthet, de sa pédagogie et son investissement dans la formation des internes. Au Pr Grimaud, à Ariane, à Mohamed, Belinda, de votre accueil et votre sympathie.

A Alban, Cécilia et Jean-michel, de votre soutien indéfectible lors de notre passage à Nord.

Aux professeurs Bernard, Botta-Fridlund et Gérolami ainsi qu'à Patrick et Laurent de m'avoir accueilli dans votre service.

A Julie et Charlène, mes premières assistantes de m'avoir initié à l'hépatologie.

A Guillaume et Anaïs de leur patience et leur pédagogie pour former un novice en radiologie.

A l'ensemble de l'équipe de biologie cellulaire et du Marseille Medical Genetics.

Au Pr Nicolas Levy de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

A Patrice Roll, de ta bienveillance, tes conseils scientifiques et gourmands toujours avisés. A Diane pour tes conseils et tes relectures.

A Valérie, Thomas et Audrey.

A mes co-internes

A tous les internes de gastro ou d'ailleurs, anciens ou actuels qui ont croisé mon chemin.

A Chloé, JP, Coralie et Lucie sans qui le semestre à nord aurait été encore pire.

A Coline, Claire, Aurélia, Anne, Guigui, Clara, Julie, Fanny, Amir, Maxime, Candide, Lulu, Tur le dur, Laura, Valentin, Mélanie, Bernadette, Victor, Wissam, Lucas, Clémence, Marine, Camille et à Florian et Pierre-A (*deux grandé rougadors*).

A « petit » Hugo avec qui j'ai pu me spécialiser dans la découpe au Katana, les boomerangs, la méthode de lecture par décantation, la lutte anti-COFRAC et quelques sites traitant des déchets. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A « grand » Hugo, de ta rigueur, ta rapidité à la macro et ton professionnalisme ainsi que de ces magnifiques championnats de biathlon.

A Aurélie et Dona, de nous avoir supporté pendant ces 6 mois.

Aux équipes soignantes

A Brigitte et à l'équipe du 12^{ème}, Mylène, Elo et Emilie (parmi laquelle se trouve mon infirmière préférée), Bili, Christelle et Antoine, de votre soutien lors de mes premiers pas d'interne, de votre gentillesse, votre dévouement et vos goûts pour relooker mon scooter en profitant de ma naïveté.

Aux techniciennes et techniciens de l'hôpital Nord et de la Timone.

A Mumu, Hélène , Sophie et Laure de m'avoir appris les techniques de coupe et d'immuno et surtout de votre gentillesse.

A Laetitia, Nathalie et Corinne pour votre bonne humeur malgré ma consommation de buffer.

Aux secrétaires et aux équipes paramédicales de l'IPC de votre dévouement et votre patience avec nous.

Aux équipes de manips radio de la Timone.

A mes ami(e)s,

A Myriam.

Une rencontre extraordinaire. Amsterdam, la Turquie, la Croatie , le retour du flamingo, nos passions tragiques pourfendues par la Manzana... Tant de belles choses partagées et tant de souvenirs. Le plus important pour moi, est de savoir que tu es épanouie et heureuse. Une pensée à Elodie, à chantal, Menno et Anna.

A Mathilde,

Mathilde, tu as toujours été là pour moi et j'espère avoir été à la hauteur de ton amitié. De nos soirées de révision à la rue Goudard, à la plus difficile d'entre elles, rue de Charrone , j'ai eu

la chance d'avoir pu compter sur toi. Ce soir, c'est aussi ton soir puisque tu passes ta thèse en même temps. Je te souhaite le meilleur pour toi, Mike et Iris.

A Sophie

Une merveilleuse rencontre. Après une traversée de l'Europe en train et quelques nuits à dormir dans les rues de Milan ou Prague, notre rencontre était une évidence. Les séjours parapentes, à Barcelonnette ou à Cuba resteront des souvenirs merveilleux. Je suis heureux que tu t'épanouisses dans ta vie et dans ton travail.

A Marion

Une révélation. Alors que sur le papier, beaucoup de choses semblaient nous opposer, nous voilà tous deux gastro-entérologues ... Toi la passion de l'hépatite, moi celle des endoscopies. Nous les gentils et vieux chameaux ... Ces années à tes côtés ont été incroyables.

A Anne, de ton amitié et ta gentillesse. Je suis heureux de te savoir épanoui dans les montagnes grenobloises.

A Catherine, Maëlle et Audrey pour ce semestre magique au 12^{ème} qui a révélé nos talents d'enquêteur, bien que le vol du pot de Nutella reste encore non élucidé.

A Quentin et Maxime, fervents supporters de notre cher RCT et fins cinéphiles. Pour nos moments passés à rire et à boire de la potion magique. J'ai le plaisir de vous compter parmi mes amis.

A Kévin, Laura et Jean-Patrick, pour votre amitié malgré l'éloignement. Du collègue George Sand au lycée Bonaparte, tellement de bons souvenirs et de moments partagés. Je vous souhaite le meilleur.

A Seb et JB pour votre soutien dans les dures années de préparation à l'internat.

A Sophie, de son soutien pour l'acquisition d'un petit cochon et/ou d'une petite chèvre.

A Lucas, de nous ramener à la raison.

A ma famille

A mes parents, d'avoir fait la personne que je suis aujourd'hui. De votre soutien sans faille pendant ces longues années d'études. De vos week-ends passés à me soutenir, à vous inquiéter et aux sacrifices que vous avez fait.

A mon frère, pour notre enfance partagée et pour le courage dont tu fais preuve dans tes études de vétérinaire.

A mes grand-parents, Antoinette et Bastien de m'avoir appris les choses essentielles de la vie. A ma grand-mère Rolande, mon grand-père Jean, à Patrick et Karine, à Valérie et Michel , à mes cousins Ludovic et Benjamin pour les moments à vos cotés.

Aux amis de la famille, Hubert et Evelyne , Claude et Nadine d'être présent pour ce jour important.

A ma belle-famille, Patricia, Bastien, David, Pascale, Alexandre, Coralie, Stella, Victor et Maria. Je suis heureux de vous connaître.

A Pauline, ma moitié.

Ta rencontre a bouleversé ma vie. Ta tendresse et ton amour me comble au quotidien et me rend meilleur. De notre goût pour les voyages jusqu'à nos virées gourmandes et coupables, je suis heureux de partager ces moments de vie et de bonheur avec toi. Je t'aime.

A toutes ces personnes qui ont eu la chance de m'apercevoir avant 9h dans les services...

A cette fameuse pâte à tartiner dont j'ai englouti un peu plus d'une tonne depuis ma tendre enfance, sans qui ma vie n'aurait pas été la même et qui est probablement responsable d'une bonne moitié de l'homme que je suis. Voici près d'un an que nous nous sommes séparés mais tu resteras à jamais dans mes artères.

Table des matières

<i>Introduction</i>	1
<i>Objectifs</i>	2
<i>Matériels et méthodes</i>	2
<i>I. Polypes coliques</i>	2
<i>II. Adénocarcinomes coliques et métastases.</i>	2
<i>III. Immunohistochimie et numérisation des lames</i>	3
<i>IV. Analyse de l'expression des lamines A/C, de la lamine A et du Ki67.</i>	4
<i>V. Analyses statistiques</i>	6
<i>Résultats</i>	7
<i>I. Etude l'expression des lamines A/C et de la lamine A dans les polypes coliques</i>	7
A. Expression des lamines A/C, de la lamine A et du Ki67 en muqueuse normale.	8
B. Perte d'expression des lamines A/C , type histologique et dysplasie.	8
C. Score de classification de l'expression des lamines.	9
D. Perte d'expression des lamines A/C et prolifération cellulaire.	10
E. Comparaison des méthodes de mesure du Ki67.	11
<i>II. Etude des lamines A/C dans les adénocarcinomes invasifs et les métastases.</i>	12
A. Caractéristiques de la population	12
B. Répartition de l'expression des lamines.	13
C. Expression des lamines A/C et survie globale.	14
D. Expression des lamines A/C et récurrence dans les stades II et III	15
E. Lamines A/C et A dans la métastase ganglionnaire et le primitif.	16
F. Lamines A/C et prolifération cellulaire dans les adénocarcinomes coliques.	17
<i>Discussion</i>	17
<i>Références</i>	22

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) concerne 43336 nouveaux cas par an dont 55% survenant chez l'homme, le plaçant au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents après le cancer de la prostate et le cancer du sein. La carcinogénèse colorectale est un processus d'initiation et de transformation de cellules normales, secondaire à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN(1). Ces modifications se traduisent cliniquement par le développement de lésions pré-néoplasiques, les adénomes, en lésions néoplasiques adénocarcinomateuses (2). Parmi les critères morphologiques qui permettent de distinguer histologiquement les lésions bénignes des lésions malignes, les anomalies nucléaires ont une place déterminante (forme et taille irrégulières, chromatine irrégulière, nucléoles proéminents...). Celles-ci sont la conséquence de modifications des protéines entrant dans la constitution de la matrice nucléaire et/ou de l'enveloppe nucléaire. Les lamines sont des filaments intermédiaires de type V rentrant dans la composition de la matrice nucléaire, y compris de la *lamina* nucléaire, réseau de protéines situé entre la membrane nucléaire et la chromatine. Deux types de lamines (A et B) sont codées par 3 gènes *LMNA*, *LMNB1*, et *LMNB2*. L'épissage alternatif du gène *LMNA* produit 2 transcrits majoritaires, les lamines A et C, qui sont exprimées dans la plupart des cellules différenciées. Elles contribuent à la fois au maintien de la forme des noyaux, *via* leurs interactions avec les protéines de la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire, mais aussi au « métabolisme » de l'ADN et des ARN nucléaires (réplication, transcription, maturation et épissage, régulation au travers de modifications épigénétiques...)(3) qui sont potentiellement altérés au cours des cancers. Plusieurs études ont mis en évidence le rôle des lamines dans le développement et la progression des cancers bronchiques, prostatiques, ovariens ou plus récemment dans le cancer du sein (4–6). Dans le cancer colorectal, en 1999, *Moss et al.* ont démontré qu'il existait une diminution globale de l'expression des lamines A/C dans tous les adénomes et les adénocarcinomes colorectaux comparativement à la muqueuse saine (7). Dans le cancer colorectal, deux études ont rapporté les lamines de type A comme biomarqueurs pronostic et prédictifs avec des résultats a priori contradictoires. Ainsi en 2008, *Willis et al.* ont mis en évidence que la surexpression des lamines A/C était associée à un risque plus élevé de décès(8). Au contraire, *Belt et al* ont déterminé que la perte d'expression des lamines A/C dans les stades II et III était associée à un risque plus important de récurrence (9).

Objectifs

Dans les polypes coliques , les objectifs étaient de caractériser l'expression des lamines A/C et de proposer un score d'interprétation appelé « Lamines Score ». Les objectifs secondaires étaient de corrélérer cette expression, au type histologique, au degré de dysplasie et à la prolifération.

Dans les adénocarcinomes coliques, les objectifs étaient d'adapter et automatiser un outil reproductible d'étude de l'expression des lamines, le Score-H, afin d'étudier l'expression des lamines A/C sur la survie et la récurrence. Les objectifs secondaires étaient de comparer de l'expression entre les adénocarcinomes primitifs et leur métastase et de corrélérer l'expression des lamines A/C à la prolifération

Matériels et méthodes

I. Polypes coliques

Pour cette étude, 370 polypes résectionnés entre 2016 et 2017 au sein du service d'endoscopie de l'Hôpital Nord et inclus en paraffine ont été évalués. Les critères d'inclusions étaient : une histologie adénomateuse, hyperplasique ou festonnée, une taille > 10 mm sauf pour les hyperplasiques, l'absence de polyposé d'origine génétique, une résection par mucoséctomie en monobloc. Au total, 44 polypes coliques ont été inclus. Ils ont été relus en binôme par un anatomopathologiste et classés selon la classification OMS 2010 en adénome en dysplasie de bas grade ou de haut grade, en polype festonné sessile sans ou avec dysplasie ou en polype hyperplasique (10). Les zones de dysplasie de haut grade ont préalablement été repérées et marquées sur les lames colorées en HPS (hématoxyline, phloxine, safran).

II. Adénocarcinomes coliques et métastases.

Un tissu micro-array (TMA) en double spots de 131 adénocarcinomes coliques prélevés entre 01/02/2002 et le 29/05/2007 afin d'avoir un recul suffisant, a été étudié. Un second TMA

regroupant 63 métastases d'adénocarcinomes coliques dont 59 étaient associées aux tumeurs primitives du premier TMA a également été inclus.

Les dossiers cliniques des patients ont été consultés après déclaration et autorisation de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Les adénocarcinomes ont été relus et reclassés selon la classification TNM de 2017(11). Le délai de récurrence était défini pour les stades II et III entre la date du diagnostic histologique et la date à laquelle une métastase a été prouvée histologiquement ou par imagerie. Enfin la survie était définie par la différence entre la date du diagnostic histologique et la date du décès.

III. Immunohistochimie et numérisation des lames

Des coupes sériées de 4 µm ont été réalisées sur les blocs de paraffine. Les lames ont ensuite été déparaffinées et réhydratées. Pour les anticorps anti-lamines A/C, de la lamine A et pour le Ki67, les lames ont été traitées par le système de coloration automatisé Benchmark (Ventana Medical Systems) en utilisant l'anticorps primaire (anticorps monoclonal de lapin anti-Ki-67 humain, clone 30-09, VentanaMedicalSystems, Inc). L'anticorps primaire monoclonal de souris anti-lamine A/C dilué à 1/10 (réf : abcam 40567) a été incubé 60 min à 37°C après Cell Conditioning 1 (pH 8,4). Le kit de détection XT UltraView DAB v3 (Ventana Medical Systems, Inc.) a été utilisé. Les tissus ont été contre-colorés avec de l'hématoxyline II (Ventana Medical Systems, Inc.) pendant 12 minutes et du réactif de Bluing (Ventana Medical Systems, Inc.) pendant 4 min sur la plateforme BenchMark ULTRA. Le même programme a été utilisé pour l'anticorps primaire anti-lamine A (ab8980) avec une dilution de 1/100. La mise au point de l'anticorps anti-lamine C a été réalisée manuellement en raison de l'échec de la technique automatisée. Deux clones anti-lamine C ont été testés avec dans plusieurs conditions (temps d'incubation de 1h à 12h , température ambiante) avec l'utilisation de plusieurs kits (UltraView ou Optiview). Toutes les lames ont été numérisées à l'aide d'un scanner Aperio Scanscope XT puis exportées vers le logiciel Calopix® (développé par TRIBVN [Chatillon, France]) pour leur analyse. L'anticorps anti-lamines A/C est un anticorps qui reconnaît les deux iso-formes alors que l'anticorps anti-lamine A est spécifique de la lamine A.

IV. Analyse de l'expression des lamines A/C, de la lamine A et du Ki67.

Expression des lamines A/C.

Les témoins internes étaient les zones de muqueuse saine.

Concernant les polypes coliques, les zones de perte d'expression des lamines et leurs caractéristiques ont été analysées. Un score de sévérité a été proposé en fonction des anomalies constatées : « lamines Scores ». La reproductibilité de ce score a ensuite été évalué par un second opérateur en aveugle et un coefficient Kappa de Cohen a été calculé. L'objectif de ce score était d'avoir un outil de mesure reproductible permettant de classer et comparer l'expression des lamines.

Concernant les TMA, 3 types de mesures ont été réalisées :

- 1) Une évaluation semi-quantitative en 4 stades comme définit dans l'article de *Belt et al*(9) (**Figure 1**) : Absence d'expression des lamines A/C, expression minimale, expression modérée et forte expression. Cette mesure avait pour but de comparer nos résultats aux autres études.

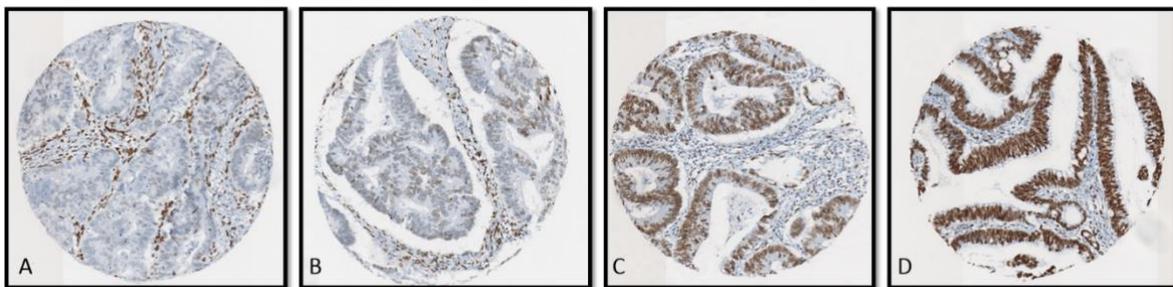


Figure 1: Echelle semi-quantitative de mesure d'expression des lamines A/C et A dans les adénocarcinomes : **(A)** Absence d'expression, **(B)** : Expression minimale, **(C)** : Expression modérée et **(D)** : Expression forte.

- 2) Une évaluation par un calcul d'un score-H (H-score) manuelle(12).
- 3) Une évaluation par un score – H automatisé avec le logiciel Calopix grâce à l'application du programme «immuno-objet » dans le compartiment épithélial tumoral de l'ensemble des spots (**Figure 2**).

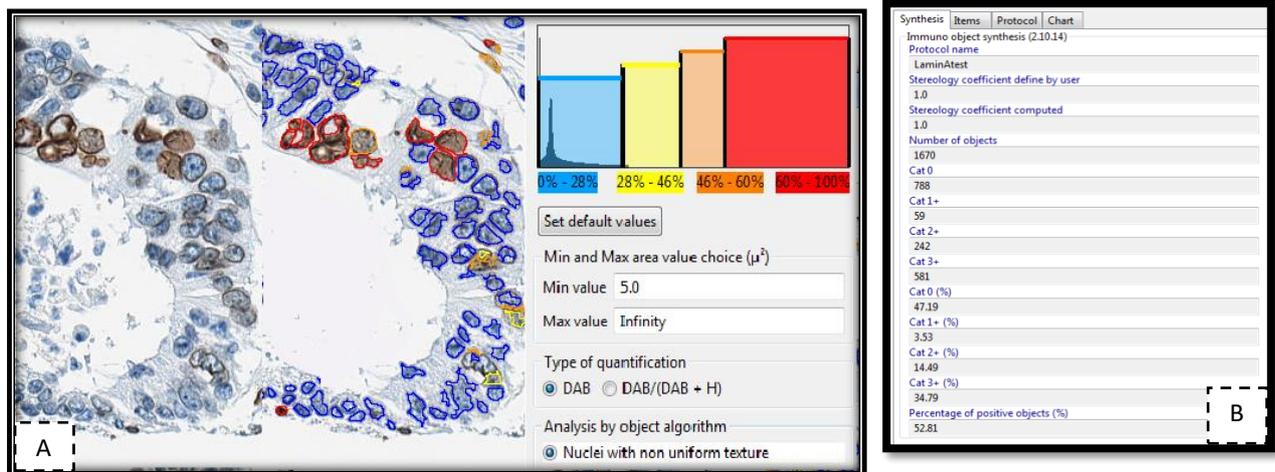


Figure 2 : Interface de paramétrage de l'algorithme de production d'un score-H par le programme « Immuno-object » du logiciel Calopix®. A. Reconnaissance des noyaux et classification selon l'intensité du marquage (Bleue : absence de marquage, jaune : minime, orange : modérée, rouge : intense). B. Ecran d'affichage des résultats par catégorie.

Le score H était calculé en additionnant le pourcentage de cellules ayant une intensité de marquage minime (1+) avec le pourcentage de cellules ayant un marquage modérée (2+) et un marquage fort (3+) : $[(\% \text{ 1+ cellules}) + (\% \text{ 2+ cellules} * 2) + (\% \text{ 3+ cellules} * 3)]$. Les différentes intensités étaient définies visuellement. Le résultat est compris entre 0 et 300. La moyenne des deux spots était retenue pour la valeur finale du cas. L'utilisation du score-H avait pour objectif d'obtenir une valeur continue dont la mesure était plus précise mais également automatisable et donc avec un moindre biais de mesure.

Afin de définir le seuil optimal entre « Lamine Haute » et « Lamine Basse », nous avons utilisé les courbes ROC (13).

Mesure du Ki67.

L'étude de la prolifération cellulaire a été réalisée par l'analyse du Ki67 sur des images numérisées. Le Ki67 a été fait sur l'ensemble des polypes et sur le TMA « adénocarcinomes primitifs ». Lors d'une perte d'expression des lamines A/C, le Ki67 de la zone était comparé à celui d'une zone de référence du même polype où l'expression des lamines A/C étaient normale. Une première mesure manuelle était la mesure de référence du ki67.

De plus deux techniques de comptage automatisées ont également été évaluées à l'aide du logiciel Calopix®(14). Les programmes «immuno-objet», puis « immunosurface » ont été appliqués au compartiment épithélial de chaque zone. Dans les algorithmes, l'immunomarquage est divisé en deux catégories : positif ou négatif avec des seuils définis visuellement (**Figure 3**). Les algorithmes de segmentation et de quantification ont été appliqués à une résolution $\times 20$ et tous les résultats ont été relus visuellement. Pour chaque zone, le nombre total d'objets détectés, le pourcentage d'objets dans chacune des deux catégories et le pourcentage global d'objets positifs ont été calculés. Ces mesures étaient comparées à la mesure du Ki67 manuel.

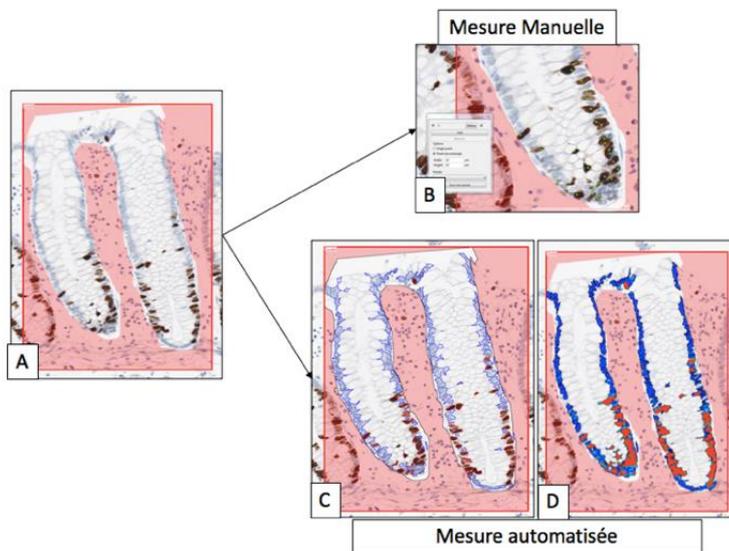


Figure 3 : Méthodes de mesure du Ki67 sur une lame numérisée. A. Sélection de la zone d'intérêt et exclusion du compartiment stromal B. Compte manuel avec marquage des noyaux. C. Analyse en « immuno-objet » avec segmentation des noyaux et catégorisation en noyaux positifs (rouge) ou négatifs (bleue) D. Analyse en « Immuno-surface » avec mesure de la surface où le marquage est positif (rouge) ou négatif (bleue).

V. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT® (addinsoft, New York, USA). La comparaison des groupes a été réalisée avec les tests de Mann-Withney, Fischer et du Chi2. L'accord inter-observateur a été réalisé grâce au calcul du Kappa de Cohen. Les mesures de corrélation ont été réalisées par le test de Pearson ou de Spearman. Les survies ont été étudiées avec des courbes de Kaplan Meier et comparées en utilisant le test du Log-Rank.

Résultats

I. Etude l'expression des lamines A/C et de la lamine A dans les polypes coliques

Parmi les 44 polypes, 21 sont adénomes dont 13 en dysplasie de haut grade, 13 sont des polypes festonnés sessiles dont 6 avec des zones de dysplasie et 10 des polypes hyperplasiques. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 1**.

	Patients (n=44)	%
Age moyen (y)	67.3 [50-89]	-
Sexe (M/F)	24 / 20	55/ 45
<i>Antécédents personnels</i>		
Polypes	22	50
Tabagisme	15	34
Localisation		
CD	19	42
CT	4	9
CG	19	42
Rectum	2	7
Taille (mm)	17,6 mm (4-50)	-
Classification de Paris		
0-1s	21	48
0-1p	9	20
0-2a	13	30
0-2b	1	2
<i>Type histologique</i>		
Adénome		
Dysplasie de bas grade	8	18
Dysplasie de haut grade	13	30
Festonnée		
Sans dysplasie	7	16
Avec dysplasie	6	13
Polypes hyperplasiques	10	23

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des polypes. (Localisation . CD : colon droit, CT : colon transverse, CG : colon gauche. Classification de Paris correspond à la morphologie endoscopique du polype : 0-1s : polype sessile, 0-1p : polype pédiculé, 0-2a : polype plan surélevé , 0-2b polype plan)

A.Expression des lamines A/C, de la lamine A et du Ki67 en muqueuse normale.

Le marquage des lamines A/C, de la lamine A et du Ki67 est purement nucléaire et aucune expression cytoplasmique n'est mise en évidence dans cette série. Dans la muqueuse normale de l'ensemble des polypes, l'expression des lamines A/C présente une expression forte en haut des cryptes dans l'épithélium différencié et faible voire absente sur certaines cellules du fond des cryptes, zones de régénération de l'épithélium. L'expression de la lamine A est superposable à celle des lamines A/C avec une diminution de l'intensité du marquage au fond des cryptes. Le Ki67 est exprimé en miroir avec une expression au fond des cryptes et l'absence d'expression dans le reste de la crypte (**Figure 4**).

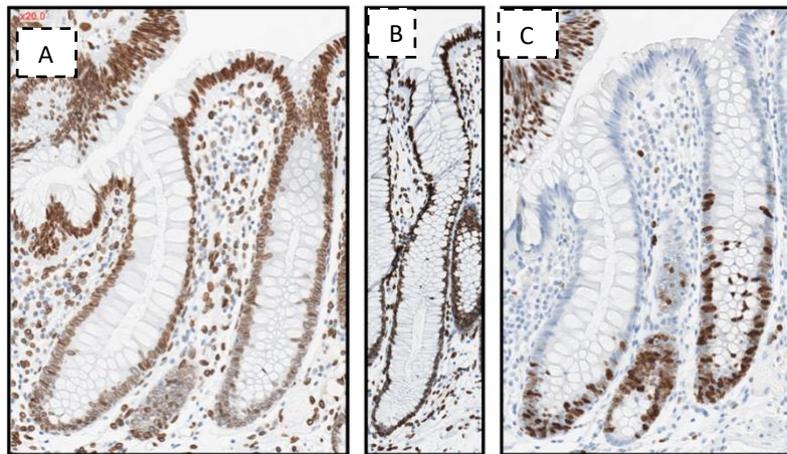


Figure 4 : Expression des lamines A/C (A) , de la lamine A (B) et du Ki67 (C) dans la muqueuse colique normale. Forte expression des lamines A/C en haut des cryptes dans les zones différenciées mais diminution au fond des cryptes. Ki67 élevé au fond des cryptes et absent sur la zone différenciée.

B.Perte d'expression des lamines A/C , type histologique et dysplasie.

Sur les 44 polypes, il existe une perte ou une diminution d'expression des lamines A/C dans 18 cas. La perte d'expression des lamines A/C est associée aux zones en dysplasie de haut grade. 100% (13/13) des adénomes en dysplasie de haut grade (ADHG) ont une perte et celle-ci est limitée aux zones de dysplasie de haut grade. 50% (4/8) des polypes en dysplasie de bas grade (ADBG) et 33% (2/6) des polypes festonnés avec dysplasie (PFSD) ont une diminution ou une perte d'expression des lamines A/C. Pour ces derniers, elle est également limitée aux

zones dysplasiques. Aucun des polypes festonnés sans dysplasie (PFS) et aucun polype hyperplasique (PH) ne présente une perte d'expression des lamines A/C (**Figure 5**). Pour la lamine A, les zones de perte sont superposables à celle des lamines A/C.

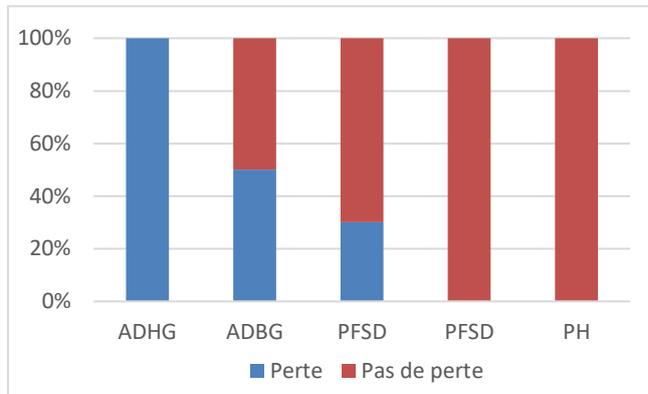


Figure 5 : Répartition de la perte d'expression lamines A/C en fonction du type histologique, en pourcentage des effectifs. (ADHG : Adénome en dysplasie de haut grade, ADBG : adénome en dysplasie de bas grade, PFSD : polype festonné avec dysplasie, PFSD : polype festonné sans dysplasie, PH : polype hyperplasique).

C. Score de classification de l'expression des lamines.

Un score de classification est proposé pour l'interprétation et se compose de 3 critères : le type de perte, l'intensité de la perte définit par le pourcentage de noyaux présentant une perte des lamines et enfin la localisation de la perte au sein de la crypte. Une somme de ces critères est ensuite réalisée, puis classée selon 4 catégories (**Figure 6**). La reproductibilité inter-observateurs Kappa du score est forte $K = 0,712$ ($p < 0,0001$).

A					
	Type de perte	Intensité de la perte	Cryptes		
0	Aucune	0	Absence de perte
1	Focale	Faible (< 20%)	1/3 de la crypte	3-4	Perte minimale
2	Multifocale	Modérée (20-70%)	2/3 de la crypte	4-6	Perte modérée
3	Diffuse	Importante (>70%)	Totalité	7-9	Perte sévère

Figure 6 : Méthode d'évaluation du score d'analyse de l'expression lamines en immunohistochimie.

A : Tableau regroupant les 3 critères constituant le score **B.** Sévérité de la perte des lamines correspondant à la somme des 3 critères.

En appliquant ce score aux polypes, la perte dans les adénomes en dysplasie de haut grade est sévère dans 46 % des cas, modérée dans 46% des cas et faible dans 8 % des cas. Par ailleurs la perte dans les adénomes de bas grade est minime dans 25% et modérée dans 25% des cas, aucun n'a de perte sévère (**Figure 7**).

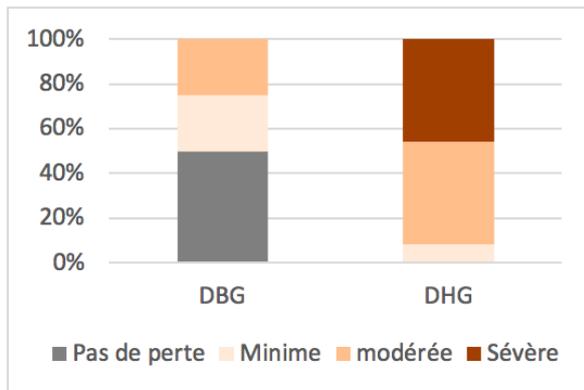


Figure 7 : Proportion des différents niveaux de perte classées selon le score dans les adénomes de bas grade (DBG) et de haut grade (DHG)

En analyse univariée, la taille des polypes est significativement plus importante dans le groupe avec perte de lamines A/C que dans celui sans perte (24 mm vs 11.7 mm, $p < 0.05$). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge, le sexe, le tabagisme, la localisation ou les antécédents personnels de polypes.

D. Perte d'expression des lamines A/C et prolifération cellulaire.

Sur les 18 polypes présentant une perte d'expression des lamines, l'ensemble des zones de Ki67 avec et sans perte de lamines A/C sont évaluables avec un nombre moyen de noyaux par zone de 394. La perte des lamines A/C est associée à la prolifération cellulaire. Les zones avec perte d'expression des lamines A/C ont un Ki67 en moyenne 2,6 fois plus élevé que les zones sans perte d'expressions de ces lamines (respectivement 79% contre 30%, $p < 0,0001$) (**Figure 8**).

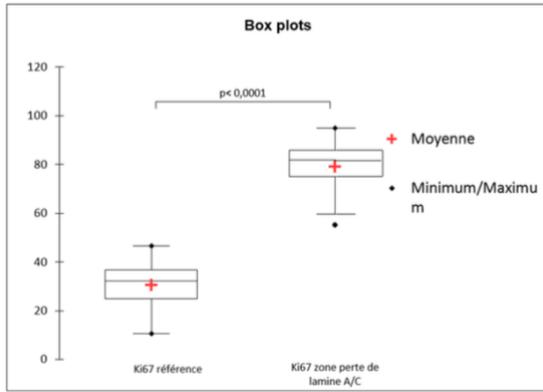


Figure 8: Box plot représentant le pourcentage de positivité du Ki67 entre les zones exprimant normalement les lamines A/C (à gauche) et celles ayant une perte de lamines A/C (à droite).

E. Comparaison des méthodes de mesure du Ki67.

Les méthodes de lecture automatique présente une corrélation significative avec la lecture manuelle. Il existe une forte corrélation entre la valeur du Ki67 manuelle et automatisée en utilisant l’algorithme « immuno-objet » : $r = 0,970$ avec $p < 0,0001$ mais aussi en « immuno-surface » : $r = 0,965$ avec $p < 0,0001$. **(Figure 9)**

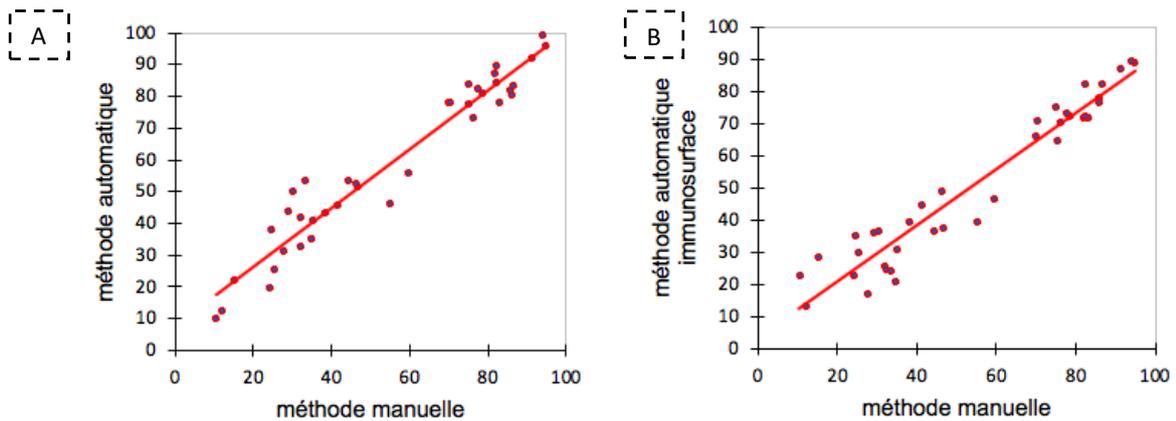


Figure 9 : Corrélation entre la méthode manuelle et les méthodes automatisées.

A : Corrélation entre la méthode automatique « immuno-objet » et la méthode manuelle avec coefficient de Pearson à $0,970$ $p < 0,0001$. B. Corrélation entre la méthode automatique « immuno-surface » et la méthode manuelle ($r = 0,965$ avec $p < 0,0001$).

L'ensemble des constatations de ce chapitre sont regroupées au sein de la Figure 10. Ainsi dans les polypes coliques, la perte d'expression de la lamine A/C est en lien avec la perte de la lamine A. Cette perte d'expression est associée à la dysplasie de haut grade et à la prolifération cellulaire.

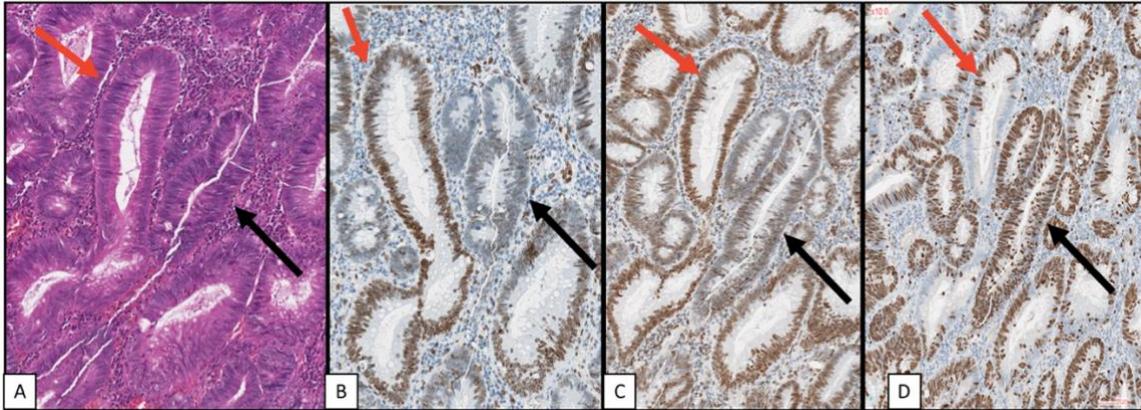


Figure 10. Coupe sériée d'une zone présentant des pertes du marquage de la lamine A/C. Coloration HES (A) et immunohistochimique avec l'anticorps anti-lamine A (B), avec l'anticorps anti-lamine A (C) et le Ki67 (D). La flèche noire correspond à une crypte en dysplasie de haut grade qui présente une perte d'expression de la lamine A/C et de la lamine A avec une augmentation du Ki67. La flèche rouge correspond à une crypte en dysplasie de bas grade avec une expression conservée des lamines A/C, de la lamine A et un Ki67 faible.

II. Etude des lamines A/C dans les adénocarcinomes invasifs et les métastases.

A. Caractéristiques de la population

Sur les 131 tumeurs primitives, 125 sont incluses et 6 exclues car il s'agit d'adénocarcinomes *in situ*. L'âge médian de la population est de 69 ans et le suivi moyen est de 56,9 mois. Les principales caractéristiques sont rapportées dans le **tableau 2**.

	Modalités	Effectif	Fréquence (%)
Sexe	H/F	63/62	50/50
Localisation	Colon droit	40	33
	Colon gauche	62	50
	Colon transverse	5	4
	rectum	16	13
Différenciation	bien diff	116	93
	colloïde	9	7
T	T1/T2	7/18	6/14
	T3	78	62
	T4	22	18
N	N0	72	58
	N1	30	24
	N2	23	18
M	M0	98	78
	M1	27	22
Stade	I	21	17
	II	40	32
	III	37	30
	IV	27	21
Traitement adjuvant	oui	59	47
	non	63	50
	NC	3	2
Traitement néoadjuvant	oui	14	11
	non	107	87
	NC	3	2

Tableau 2 : Caractéristiques des patients du TMA primitif.

B. Répartition de l'expression des lamines

Pour le TMA primitif, les lamines A/C sont interprétables dans 115 cas et dans 108 cas pour la lamine A. La répartition de l'expression des lamines en fonction du type de méthode utilisée est représentée dans la **Figure 11A**. En utilisant la méthode semi-quantitative, la proportion de tumeurs n'exprimant pas les lamines A/C est de 3% et de 18% pour la lamine A. La répartition selon le score-H automatisé (**Figure 11B**) a mis en évidence un score-H moyen de 143 pour la lamine A/C et de 91 pour la lamine A dans les adénocarcinomes. Le H-score de la muqueuse saine est de 240 et 170 respectivement pour la lamine A/C et la lamine A. 93% (99/106) des tumeurs ont donc un score-H Lamine A/C inférieur à la muqueuse normale et 82% (89/108) pour la lamine A.

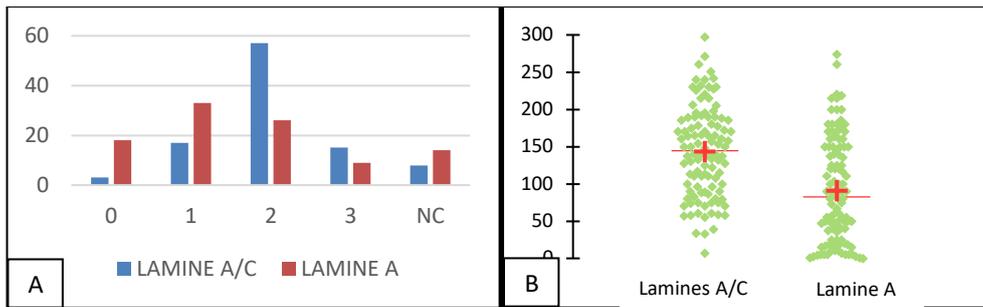


Figure 11 : Répartition des lamines dans le TMA primitif. A : répartition selon l'échelle semi-quantitative, en pourcentage des effectifs. B : Distribution selon le score-H automatisé.

C. Expression des lamines A/C et survie globale.

Quarante-cinq patients sont décédés pendant le suivi. Il n'existe pas d'impact sur la survie globale de l'expression des lamines A/C, bien qu'il existe une survie globale plus faible pour ceux ayant une expression « haute » (**Figure 12**). Pour la lamine A, le temps de survie moyen est plus faible dans le groupe « lamine A haute » défini par un seuil supérieur à 175, que dans le groupe lamine A « Basse », avec respectivement 48 mois de survie contre 123 mois (test du log-Rank 4,29 ; $p < 0.038$) (**Figure 12B**). L'utilisation des scores semi-quantitatifs n'a pas mis en évidence de différence significative de l'expression des lamines A/C ou de la lamine A sur la survie globale.

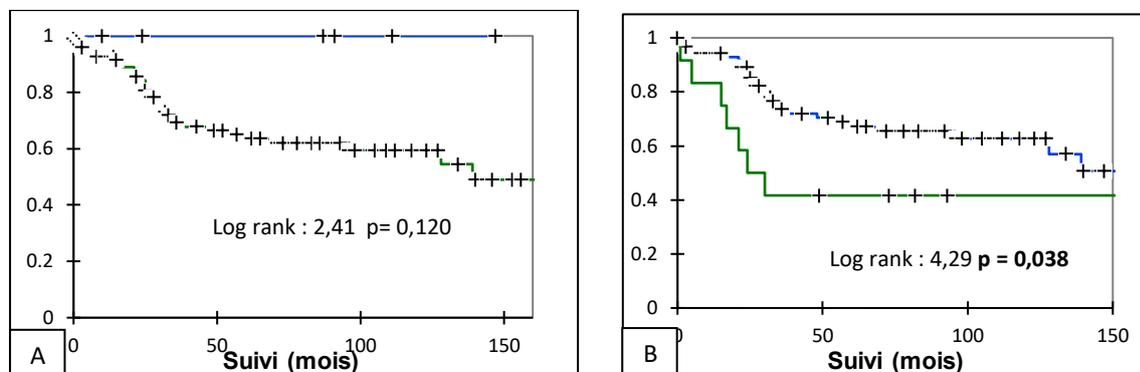


Figure 12 : Survie cumulée en fonction de l'expression des lamines A/C (A) et de la lamine A (B). La courbe verte représente un niveau « haut » d'expression et la bleue un niveau « bas ».

D.Expression des lamines A/C et récurrence dans les stades II et III

Sept patients sur 66 ayant un adénocarcinome stade II ou III ont eu une récurrence de leur maladie au cours du suivi. Le taux de récurrence est plus élevé dans le groupe « lamine A/C haute » défini par un score-H supérieur à 180 avec 33% (3/12) de récurrence contre 8% (4/53) pour le groupe « basses » ($p<0,001$). Ce taux est aussi significativement plus élevé dans le groupe « lamine A haute » (44%) que dans le groupe « lamine A basse » (7%) (**Tableau 3**).

		Lamine A "BAS" (n = 57)	Lamine A "HAUTE" (n = 9)	n	p
Age moyen (années)		67.1 (±12.9)	62.3 (±14.6)	66	0.28
Sexe, n (%)	F	32 (56%)	5 (56%)	37	1
	H	25 (44%)	4 (44%)	29	-
Stade, n (%)	II	33 (58%)	4 (44%)	37	0.49
	III	24 (42%)	5 (56%)	29	-
Localisation, n (%)	CD	19 (33%)	4 (44%)	23	0.29
	CT	3 (5.3%)	0 (0%)	3	-
	CG	31 (54%)	3 (33%)	34	-
	Rectum	4 (7%)	2 (22%)	6	-
Traitement adjuvant, n	non	33 (58%)	3 (33%)	36	0.28
	oui	24 (42%)	6 (67%)	30	-
Récurrence, n	non	54 (93%)	5 (56%)	59	<0.01
	oui	3 (7%)	4 (44%)	7	-

Tableau 3 : Analyse univariée comparant le groupe lamine A « basse » et lamine A « haute » chez les patients stade II et III. (CD : Colon droit, CT : colon transverse, CG : colon gauche).

La survie sans récurrence est plus longue pour le groupe des lamines A/C et lamine A « basses » que le groupe lamine A/C et le groupe lamine A « hautes » avec respectivement un délai moyen de récurrence de 141 mois contre 69 mois pour les lamines A/C et de 143 contre 46 mois pour la lamine A (log rank 11,28, $p<0,001$) (**Figure 13**).

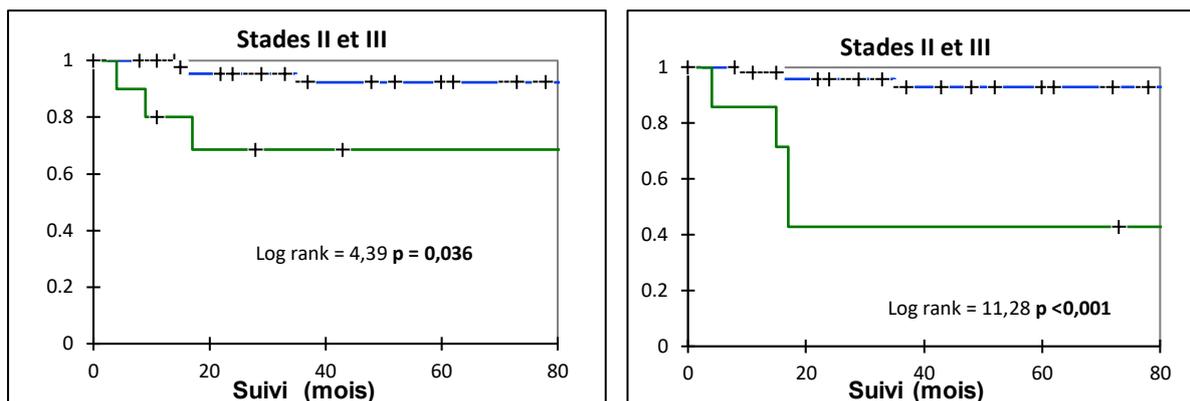


Figure 13 : Survie cumulée en fonction de l'expression des lamines A/C (A) et de la lamine A (B) dans les stades II et III. La courbe verte représente un niveau « haut » d'expression et la bleue un niveau « bas ».

E. Lamines A/C et A dans la métastase ganglionnaire et le primitif.

Sur les 63 patients du TMA métastases, 16 paires « tumeurs primitives et métastases ganglionnaires synchrones » sont analysables pour les lamines A/C et 18 pour la lamine A (19 patients sans primitifs, 23 non interprétables et 3 avec traitements néoadjuvants sont exclus). Dans 81 % (13/16) des cas pour les lamines A/C et dans 78% (14/18) pour la lamine A, le score-H est plus élevé dans la métastase que dans le primitif. Le score-H moyen est de 122 dans le primitif contre 229 dans la métastase ($p = 0.002$) pour les lamines A/C et 65 contre 142 pour la lamine A ($p = 0.005$). A l'inverse, dans 19 % des cas (3/16) pour la lamine A/C et 22% (4/18) pour la lamine A, le score H est plus faible dans la métastase (**Figure 14**).

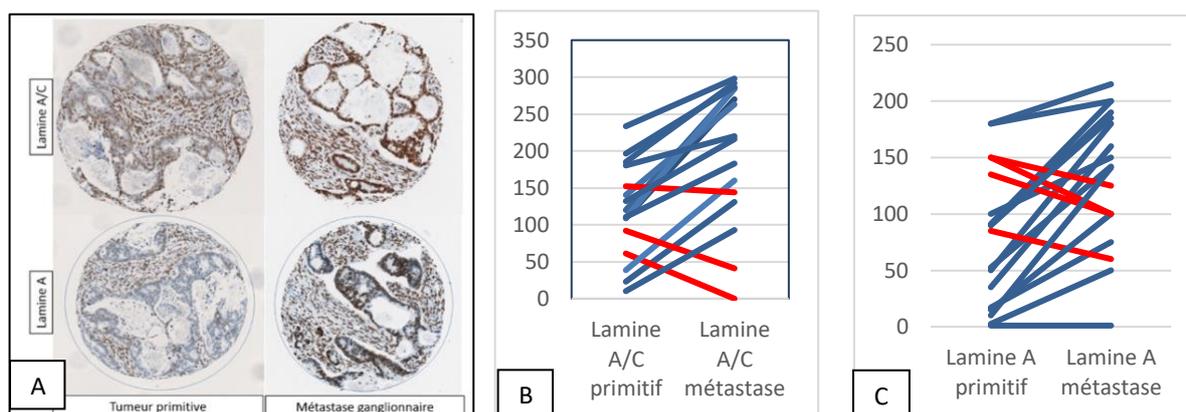


Figure 14 : Comparaison des H-score de lamines A/C et de la lamine A entre le primitif et la métastase ganglionnaire synchrone. A : Illustration de l'évolution des lamines entre la tumeur primitive et la métastase. B et C. Représentation de la différence du score-H pour chaque patient entre le primitif et la métastase.

F. Lames A/C et prolifération cellulaire dans les adénocarcinomes coliques.

107 cas d'adénocarcinomes coliques sont étudiés. Le Ki67 moyen est de 60% et le score-H moyen des lames A/C est de 139. Il existe une corrélation inverse entre le score-H lamine A/C et le Ki67 avec un coefficient de Spearman à $p = -0.418$, $p < 0.0001$. (**Figure 15**).

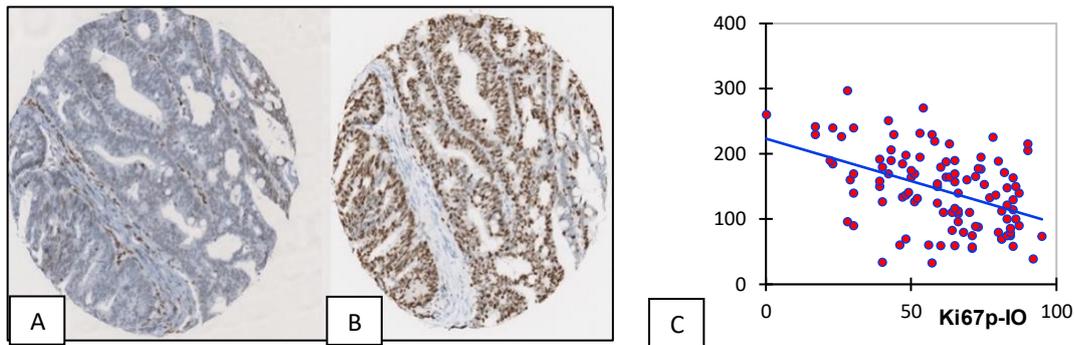


Figure 15 : Corrélation entre l'expression des lames A/C et le Ki67. Coupe sériée d'une même tumeur avec absence d'expression de lames A/C (A) et Ki67 (B). Courbe de corrélation de Spearman entre le score-H (ordonné) et le Ki67 (abscisse).

Discussion

Dans notre étude, nous caractérisons l'expression des lames A/C et de la lamine A en immunohistochimie au cours de la carcinogénèse colorectale et évaluons leurs rôles potentiels de biomarqueurs dans les adénocarcinomes coliques. Dans les adénomes et les adénocarcinomes coliques, nous constatons une diminution ou une perte d'expression des lames A/C conformément aux données de la littérature (7). De plus, nous montrons que la perte d'expression des lames A/C est liée à la perte d'expression de la lamine A grâce à l'utilisation d'un anticorps spécifique à la lamine A. Pour la lamine C, l'échec de la mise au point de l'anticorps initialement choisi rend, pour le moment, impossible une analyse reproductible des lames. La distinction entre la lamine A et la lamine C a déjà montré sa pertinence en clinique sur des carcinomes ovariens (15) et se justifie sur le plan expérimental par le fait que la lamine A est indispensable à la bonne localisation de la lamine C (16). Dans notre étude, l'utilisation du marquage de la lamine A semble être ainsi plus pertinente et plus sensible que celui de la lamine A/C comme biomarqueur de pronostic. Cependant, l'utilisation de l'immunohistochimie comme technique d'évaluation de l'expression des

lamines présente certaines limites. Ainsi l'absence de marquage ne signifie pas obligatoirement la perte de la protéine, mais peut-être liée à la modification de l'épitope ou son masquage lors de la prolifération. Dans le cas de l'anticorps anti-lamines A/C, il a été démontré que la prolifération n'influençait pas le marquage de celle-ci contrairement à la lamine A où l'épitope peut se trouver sur un site potentiellement masqué dans les suites de la mitose, en raison d'une probable liaison « lamine/Chromatine » (17). Une étude de l'expression de ces lamines A/C par western blot sur des adénocarcinomes coliques a également été réalisée par *Moss et al* mais n'a pas mis en évidence de perte d'expression des lamines A/C, en raison de la persistance dans le stroma de cellules exprimant ces lamines (7).

Par ailleurs, nous montrons que la perte d'expression des lamines A/C est associée à une prolifération accrue comparativement aux zones d'expression normale. Plusieurs études soutiennent l'hypothèse que la perte des lamines A/C influencerait sur la prolifération et le cycle cellulaire *via* différents mécanismes dont l'interaction avec pRB (18). Ceci est corroboré par nos observations, que les zones à forte prolifération sont les zones ayant une perte ou une diminution des lamines A/C et correspondent aux zones les moins bien différenciées. Cependant, une étude sur un modèle de souris *Lmna* *-/-* a montré un lien avec la prolifération dans les polypes duodénaux et non colique. Cette différence peut s'expliquer par l'existence d'autres mécanismes propres à la carcinogénèse colique qui ne sont pas pris en compte dans ce modèle (19).

Dans notre étude, nous utilisons plusieurs méthodes de quantification de l'expression des lamines A/C en fonction de l'objectif. Ainsi, dans la perspective d'évaluation des pertes d'expression des lamines A/C sur les polypes coliques, nous avons construit un score ordinal à visée diagnostique. Nous démontrons que sa reproductibilité est forte mais sa validité à grader correctement la sévérité reste encore à être vérifiée sur une autre cohorte (20,21). Quant au score-H, l'objectif est d'avoir un outil à visée pronostique, qui fournit une évaluation plus précise qu'une mesure semi-quantitative à 4 catégories.

Enfin, nous constatons que l'analyse automatisée des images permet une évaluation fiable des différents marquages immunohistochimiques comme celui du Ki67 bien que le compte manuel des cellules reste la technique de référence et celle la plus utilisée pour ce dernier (22).

L'amélioration récente de ces logiciels permet l'émergence de cet outil. Celui-ci est plus rapide, plus reproductible et permet l'analyse de zones plus vastes. Plusieurs études d'évaluation du Ki67 dans le cancer du sein, de la prostate ou des tumeurs neuroendocrines, en particulier digestives, ont montré des résultats comparables aux nôtres avec différents logiciels (14,23,24). Néanmoins, les performances de ces algorithmes sont améliorables en particulier sur la reconnaissance et la segmentation des noyaux.

Concernant les polypes coliques, notre étude confirme qu'il existe une diminution ou une perte d'expression des lamines A/C dans certains adénomes colorectaux comme cela avait été rapporté dans la littérature (7). Nous retrouvons également la même répartition de l'expression des lamines A/C dans l'épithélium colique normal. En effet, il existe une forte expression dans les cellules différenciées du haut de la crypte et une plus faible expression dans les zones moins différenciées du fond. Dans notre série, la perte d'expression des lamines A/C est associée au type histologique et au degré de dysplasie. Ces constatations appellent plusieurs remarques. D'abord, d'un point de vue clinique, la variabilité inter-observateur dans l'évaluation de la dysplasie est importante (25). Ainsi la perte des lamines, constatée dans les adénomes en dysplasie de bas grade, pourrait être le résultat d'un biais de diagnostic. L'autre hypothèse est que la perte de ces lamines est un marqueur plus sensible de dysplasie que les critères morphologiques habituels. L'utilisation des lamines pourrait donc être un nouvel outil d'aide au diagnostic en anatomo-pathologie. Ce résultat doit cependant être confirmé sur une population plus large. Concernant l'analyse de polypes festonnés sessiles, il est important de relever que la classification actuelle des polypes festonnés ne prend pas en compte le caractère de haut grade ou bas grade rendant l'interprétation des résultats difficile (10). D'un point de vue fondamental, il est possible que cette différence entre les types histologiques puisse être expliquée par un rôle différent des lamines A/C dans la voie de la carcinogénèse festonnée par rapport à la voie conventionnelle (26) et que la perte d'expression des lamines A/C soit principalement associée au phénomène de dysplasie. De manière intéressante, les modalités de perte d'expression des lamines A/C constatées dans les polypes sont cohérentes avec les deux théories actuelles sur leur formation. La première soutient que l'origine du polype est une prolifération de cellules souches par dé-différenciation de cellules matures en haut des cryptes (27,28), alors que la seconde oppose une prolifération de cellules souches anormales du bas vers

le haut de la crypte (29). Ainsi les pertes en bordure des lamines A/C pourraient correspondre à la première théorie quand la perte d'un côté de la crypte serait en faveur de la seconde. Le rôle des lamines A/C dans la différenciation a été démontré sur des cellules mésenchymateuses, des cellules souches ou encore des tissus tumoraux(30–32). Les lamines A/C interviennent dans la différenciation par plusieurs mécanismes. Ainsi, elles sont les garantes de l'intégrité du génome en interagissant directement avec lui ou *via* des protéines associées et permettent son maintien en s'adaptant à l'environnement de la cellule *via* le cytosquelette et des phénomènes de mécanotransduction(33). Les lamines A/C interagissent également avec les principales voies de la carcinogénèse (Wnt/ β -caténine, MAPK, TGF...) et participent à leur régulation(34). Plusieurs études ont ainsi mis en évidence qu'il existait une régulation négative de la β -caténine dans le noyau par les lamines A/C et ses protéines associées comme l'émerine. La voie Wnt/ β -caténine étant une voie majeure dans la carcinogénèse colique, la perte des lamines A/C pourrait ainsi induire l'accumulation de la β -caténine dans le noyau et favoriser la dégénérescence (35–37).

Concernant les adénocarcinomes coliques, nos résultats sont cohérents avec ceux de *Willis et al*, c'est-à-dire le rôle pronostique d'une expression élevée des lamines A/C, bien que nous n'ayons pas atteint un seuil significatif au sens statistique, en raison d'un probable manque de puissance. Au contraire, ils semblent différents de ceux de *Belt et al*, concernant la récurrence pour les stades II et III. Dans notre étude, une expression faible des lamines A/C était prédictive d'un plus faible taux de récurrence, avec un résultat semblable pour la lamine A. Nos résultats doivent être toutefois pondérés par le fait que notre effectif est plus faible et présente un nombre de récurrence moins important. Par ailleurs, il est à noter que, dans notre étude, le taux de tumeurs sans expression des lamines A/C selon l'évaluation semi-quantitative est bien inférieur à celui de précédentes études (3 vs 20%) appelant donc à une certaine prudence dans les comparaisons. Ce sur-risque lors d'une forte expression des lamines A/C semble différent d'autres types tumoraux où c'est la perte des lamines A/C qui est généralement associée à l'agressivité et à un moins bon pronostic (6,15,38–41). Une étude sur le cancer de la prostate a montré que les lamines A/C étaient surexprimées dans ce cancer et que cette surexpression était corrélée à une augmentation de la prolifération, du pouvoir invasif ou encore de la migration (4). Dans le cancer colorectal, plusieurs études fonctionnelles confortent nos observations. Ainsi, la forte

expression des lamines A/C par des lignées cellulaires de cancer colique était associée à une augmentation de la mobilité et de l'agressivité (8). Une étude protéomique a renforcé ces résultats en démontrant l'adaptation du cytosquelette dans cette transformation avec l'évolution vers un phénotype pro-migration (42). Ceci est étayé dans notre étude par la comparaison de l'expression des lamines A/C et de la lamine A entre la tumeur primitive et la métastase ganglionnaire puisque nous mettons en évidence qu'il existe une augmentation des lamines A/C et A dans 80% des cas. L'ensemble de ces données permettent de proposer une cartographie de l'expression des lamines A/C à différents stades de la carcinogénèse colique. Il existe ainsi une perte lors des phases de dysplasie de haut grade et d'adénocarcinome avec une expression plus forte dans la métastase. (Figure 16). Ainsi, deux hypothèses peuvent être émises quant aux modifications de l'expression des lamines A/C constatées entre ces différents stades. Un premier modèle serait un modèle dynamique au sein duquel une cellule cancéreuse perdrait l'expression des lamines A/C au cours de la dé-différenciation et ré-exprimerait celles-ci lors du processus de migration. Le deuxième modèle serait un modèle de population, où une partie des cellules perdrait l'expression des lamines A/C et une autre, au contraire, les exprimeraient. Ces dernières seraient plus agressives et donc de moins bon pronostiques. Il est également probable que ces deux modèles co-existent.

Pour conclure, ces résultats soutiennent l'hypothèse que les lamines ont un rôle important dans la carcinogénèse colique, dans la transformation de l'épithélium normal en épithélium malin, ainsi que dans les phénomènes d'invasion et de prolifération.

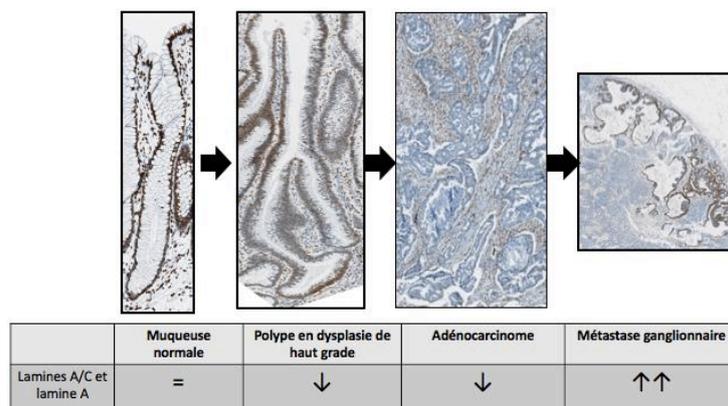


Figure 16 : Proposition d'évolution de l'expression des lamines A/C et de la lamine A dans les différentes étapes de la carcinogénèse colique. (↓ : Diminution de l'expression des lamines A/C et A ,
↑ : Augmentation de l'expression des lamines A/C et A)

Références

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
3. Burke B, Stewart CL. The nuclear lamins: flexibility in function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013 Jan;14(1):13–24.
4. Kong L, Schäfer G, Bu H, Zhang Y, Zhang Y, Klocker H. Lamin A/C protein is overexpressed in tissue-invading prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth, migration and invasion through the PI3K/AKT/PTEN pathway. *Carcinogenesis*. 2012 Apr;33(4):751–9.
5. Alhudiri IM, Nolan CC, Ellis IO, Elzagheid A, Rakha EA, Green AR, et al. Expression of Lamin A/C in early-stage breast cancer and its prognostic value. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):661–8.
6. Kaspi E, Frankel D, Guinde J, Perrin S, Laroumagne S, Robaglia-Schlupp A, et al. Low lamin A expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusions is a pejorative factor associated with high number of metastatic sites and poor Performance status. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183136.
7. Moss SF, Krivosheyev V, de Souza A, Chin K, Gaetz HP, Chaudhary N, et al. Decreased and aberrant nuclear lamin expression in gastrointestinal tract neoplasms. *Gut*. 1999 Nov;45(5):723–9.
8. Willis ND, Cox TR, Rahman-Casañs SF, Smits K, Przyborski SA, van den Brandt P, et al. Lamin A/C is a risk biomarker in colorectal cancer. *PLoS ONE*. 2008 Aug 20;3(8):e2988.
9. Belt EJT, Fijneman RJA, van den Berg EG, Bril H, Delis-van Diemen PM, Tijssen M, et al. Loss of lamin A/C expression in stage II and III colon cancer is associated with disease recurrence. *Eur J Cancer*. 2011 Aug;47(12):1837–45.
10. FT B, F C, RH H, ND T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Digestive-System-2010>

11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.
12. McCarty KS, Miller LS, Cox EB, Konrath J, McCarty KS. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 1985 Aug;109(8):716–21.
13. Zlobec I, Steele R, Terracciano L, Jass JR, Lugli A. Selecting immunohistochemical cut-off scores for novel biomarkers of progression and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2007 Oct;60(10):1112–6.
14. Desmeules P, Hovington H, Nguilé-Makao M, Léger C, Caron A, Lacombe L, et al. Comparison of digital image analysis and visual scoring of KI-67 in prostate cancer prognosis after prostatectomy. *Diagn Pathol [Internet]*. 2015 Jun 13
15. Gong G, Chen P, Li L, Tan H, Zhou J, Zhou Y, et al. Loss of lamin A but not lamin C expression in epithelial ovarian cancer cells is associated with metastasis and poor prognosis. *Pathol Res Pract*. 2015 Feb;211(2):175–82.
16. Vaughan A, Alvarez-Reyes M, Bridger JM, Broers JL, Ramaekers FC, Wehnert M, et al. Both emerin and lamin C depend on lamin A for localization at the nuclear envelope. *J Cell Sci*. 2001 Jul;114(Pt 14):2577–90.
17. Dyer JA, Kill IR, Pugh G, Quinlan RA, Lane EB, Hutchison CJ. Cell cycle changes in A-type lamin associations detected in human dermal fibroblasts using monoclonal antibodies. *Chromosome Res*. 1997 Sep;5(6):383–94.
18. Johnson BR, Nitta RT, Frock RL, Mounkes L, Barbie DA, Stewart CL, et al. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jun 29;101(26):9677–82.
19. Wang AS, Kozlov SV, Stewart CL, Horn HF. Tissue specific loss of A-type lamins in the gastrointestinal epithelium can enhance polyp size. *Differentiation*. 2015 Jan 1;89(1):11–21.
20. Gibson-Corley KN, Olivier AK, Meyerholz DK. Principles for valid histopathologic scoring in research. *Vet Pathol [Internet]*. 2013 Nov [cited 2019 Mar 25];50(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795863/>
21. Article Metrics - Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research | Laboratory Investigation. [cited 2019 Mar 25]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41374-018-0057-0/metrics>

22. Dzulkipli FA, Mashor MY, Jaafar H. An overview of recent counting methods for Ki67 IHC staining. *Journal of Biomedical and Clinical Sciences (JBACS)*. 2019 Jan 7;3(2):10–7.
23. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol*. 2015 May;28(5):686–94.
24. Kroneman TN, Voss JS, Lohse CM, Wu T-T, Smyrk TC, Zhang L. Comparison of Three Ki-67 Index Quantification Methods and Clinical Significance in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2015 Sep;26(3):255–62.
25. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002 Jul;51(1):130–1.
26. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017;66(1):97–106.
27. Shih IM, Wang TL, Traverso G, Romans K, Hamilton SR, Ben-Sasson S, et al. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Feb 27;98(5):2640–5.
28. Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, Nebelsiek T, Göktuna SI, Ziegler PK, et al. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell*. 2013 Jan 17;152(1–2):25–38.
29. Preston SL, Wong W-M, Chan AO-O, Poulsom R, Jeffery R, Goodlad RA, et al. Bottom-up histogenesis of colorectal adenomas: origin in the monocryptal adenoma and initial expansion by crypt fission. *Cancer Res*. 2003 Jul 1;63(13):3819–25.
30. Zhang B, Yang Y, Keyimu R, Hao J, Zhao Z, Ye R. The role of lamin A/C in mesenchymal stem cell differentiation. *J Physiol Biochem*. 2019 Feb;75(1):11–8.
31. Grigoryan A, Guidi N, Senger K, Liehr T, Soller K, Marka G, et al. LaminA/C regulates epigenetic and chromatin architecture changes upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome Biol*. 2018 07;19(1):189.
32. Zuo L, Zhao H, Yang R, Wang L, Ma H, Xu X, et al. Lamin A/C might be involved in the EMT signalling pathway. *Gene*. 2018 Jul 15;663:51–64.
33. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, Harada T, Dingal PCDP, Pinter J, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*. 2013 Aug 30;341(6149):1240104.
34. Bell ES, Lammerding J. Causes and consequences of nuclear envelope alterations in tumour progression. *Eur J Cell Biol*. 2016 Nov;95(11):449–64.

35. Markiewicz E, Tilgner K, Barker N, van de Wetering M, Clevers H, Dorobek M, et al. The inner nuclear membrane protein Emerin regulates β -catenin activity by restricting its accumulation in the nucleus. *EMBO J*. 2006 Jul 26;25(14):3275–85.
36. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of beta-catenin. *J Cell Sci*. 2009 Feb 1;122(Pt 3):401–13.
37. Bermeo S, Vidal C, Zhou H, Duque G. Lamin A/C Acts as an Essential Factor in Mesenchymal Stem Cell Differentiation Through the Regulation of the Dynamics of the Wnt/ β -Catenin Pathway. *J Cell Biochem*. 2015 Oct;116(10):2344–53.
38. Wang Y, Jiang J, He L, Gong G, Wu X. Effect of lamin-A expression on migration and nuclear stability of ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):166–76.
39. Agrelo R, Setien F, Espada J, Artiga MJ, Rodriguez M, Pérez-Rosado A, et al. Inactivation of the lamin A/C gene by CpG island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 10;23(17):3940–7.
40. Alhudiri IM, Nolan CC, Ellis IO, Elzagheid A, Rakha EA, Green AR, et al. Expression of Lamin A/C in early-stage breast cancer and its prognostic value. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):661–8.
41. Saarinen I, Mirtti T, Seikkula H, Boström PJ, Taimen P. Differential Predictive Roles of A- and B-Type Nuclear Lamins in Prostate Cancer Progression. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140671.
42. Foster CR, Robson JL, Simon WJ, Twigg J, Cruikshank D, Wilson RG, et al. The role of Lamin A in cytoskeleton organization in colorectal cancer cells: a proteomic investigation. *Nucleus*. 2011 Oct;2(5):434–43.

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.