



HAL
open science

Définition de polymorphismes prédictifs de la réponse ou de la tolérance au traitement du cancer du pancréas métastatique

Maëlle Rony

► **To cite this version:**

Maëlle Rony. Définition de polymorphismes prédictifs de la réponse ou de la tolérance au traitement du cancer du pancréas métastatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02953917

HAL Id: dumas-02953917

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02953917>

Submitted on 30 Sep 2020

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.

Définition de polymorphismes prédictifs de la réponse ou de la tolérance au traitement du cancer du pancréas métastatique.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 20 Mai 2020

Par Madame Maëlle RONY

Née le 25 octobre 1990 à Paris 15eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

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

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DAHAN Laetitia

Président

Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean

Assesseur

Madame le Docteur OLSCHWANG Sylviane

Assesseur

Madame le Docteur SIGRAND Julie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MONTIES Jean-Raoul	VANUXEM Paul
	NAZARIAN Serge	VERVLOET Daniel
	NICOLI René	VIALETES Bernard
	NOIRCLERC Michel	WEILLER Pierre-Jean
	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	
	SARLES Jacques	
	SASTRE Bernard	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

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

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

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
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)

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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

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)

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

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

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 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

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

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

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (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)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
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)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surmombre*
 THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

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

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)

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)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

DRH Campus Timone

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)

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

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)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

UROLOGIE 5204

GAINNIER Marc (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Laetitia Dahan, merci d'avoir accepté d'être ma présidente de jury, et pour ta confiance pour ce projet de recherche. En espérant être à la hauteur du service d'oncologie digestive de la Timone dans la suite de ma carrière.

A Monsieur le Professeur Philippe Grandval, merci de ta présence aujourd'hui et de ta confiance, merci pour ton expertise onco-génétique sur ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean Hardwigen, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, avec votre regard de chirurgien.

A Madame le Docteur Sylviane Olschwang, merci de m'avoir encadré pendant cette année de Master 2, de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche génétique.

A Madame le Docteur Julie Sigrand, merci Julie pour ton aide sur ce projet, j'espère avoir été un digne successeur de ton travail initial.

A Madame Catherine Robert, merci pour ton immense aide dans les toutes les manipulations pour le séquençage de l'ADN, et pour ton soutien chaque jour.

A Madame Karine Le Malicot, merci de ton aide pour l'analyse biostatistique de ce travail.

A Nicolas Lenfant, merci de ton travail.

A la FFCD et la SNFGE.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation de gastro-entérologue et d'oncologue digestif, ainsi qu'au personnel paramédical qui m'a aidé tout au long de mon internat.

A tous mes co-internes.

A mes amis.

A ma famille.

A mon mari.

TABLE DES MATIERES

I.	Résumé.....	20
II.	Introduction.....	22
	A. Adénocarcinome du pancréas.....	22
	B. Médecine personnalisée ou médecine de précision.....	23
	C. Etude de faisabilité.....	25
	D. Objectifs de l'étude	25
III.	Matériel et méthodes.....	26
	A. Patients.....	26
	B. Les SNPs.....	28
	C. Technique	29
	1. Extraction de l'ADN génomique	29
	2. Géotypage par NGS (Next-Generation Sequencing)	29
	D. Les critères d'évaluation.....	32
	1. Données clinico-biologiques.....	32
	2. Les différentes chimiothérapies	32
	3. Evaluation des toxicités.....	32
	4. Evaluation de l'efficacité	32
	5. Les critères de jugement	33
	E. Analyses statistiques	33
IV.	Résultats	34
	A. Population globale.....	34
	1. Toxicité	34
	2. Efficacité	41
	B. Analyses de sous-groupes	44
	1. Tolérance.....	44

2.	Efficacité	46
V.	Discussion	47
A.	<i>ERCC1</i> : rs3212948 et rs11615	47
1.	Fonction d' <i>ERCC1</i>	47
2.	Facteur de risque de cancer	48
3.	Facteur prédictif de réponse aux sels de platine	49
4.	Facteur prédictif de réponse à la radiothérapie.....	51
5.	Facteur pronostique	51
6.	Toxicité	51
B.	Les transporteurs : la famille des SLC (Solute Carrier)	51
1.	SLCO (Solute Carrier Organic Anion) ou OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides). 51	
2.	SLC ou OCT (Organic Cation Transporters).....	52
C.	Les enzymes de phase I	54
1.	Les cytochromes	54
2.	FMO	55
D.	Les enzymes de phase II	56
E.	Les enzymes impliquées dans l'élimination des drogues.....	56
F.	Autres gènes	57
VI.	Conclusion	58
VII.	ABREVIATIONS.....	59
VIII.	Bibliographie.....	61

I. Résumé

Introduction. L'adénocarcinome (ADK) du pancréas est un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 9,3%, tous stades confondus. Son incidence est en augmentation. La chimiothérapie est un traitement clé du cancer du pancréas, quel que soit le stade de la maladie, mais n'est pas dénuée d'effets secondaires. La médecine personnalisée est un des objectifs de la cancérologie, c'est dans ce contexte que s'est développée la pharmacogénétique. De nombreux polymorphismes génétiques, ou SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), présents sur les gènes codant pour des enzymes du métabolisme des drogues ont été décrits. L'objectif était d'identifier si des polymorphismes germinaux des gènes candidats connus ou suspects d'être impliqués dans le métabolisme des chimiothérapies étaient associés à la toxicité ou à l'efficacité chez des patients avec un ADK du pancréas métastatique.

Matériel et méthodes. Des échantillons de sang périphériques de 317 patients issus de 2 études de la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) comparant différents protocoles de chimiothérapie en 1^{ère} ligne métastatique et d'une étude préliminaire de patients en 1^{ère} ligne métastatique d'un ADK du pancréas ont été collectés. Une sélection de 231 polymorphismes au sein de 86 gènes impliqués dans le métabolisme des chimiothérapies a été génotypée par NGS (Next Generation Sequencing). L'objectif principal était d'évaluer la corrélation entre génotype et survenue de toxicités sévères. Les objectifs secondaires étaient de regarder l'influence du génotype sur la réponse au traitement en termes de survie globale métastatique (SGm) et survie sans progression métastatique (SSPm).

Résultats. Parmi les 231 polymorphismes étudiés, 11 SNPs ont été trouvés associés à la toxicité hématologique ou digestive de la chimiothérapie sur les gènes *ERCC1* (rs3212948 ; p = 0,046), *SLCO4A1* (rs3787537 ; p = 0,045), *SLC19A1* (rs1051266 ; p = 0,031), *SLC28A3* (rs7867504 ; p = 0,03), *SLC28A1* (rs8187755 ; p = 0,018), *CYP4F2* (rs2074900 ; p = 0,014), *CYP4F8* (rs4646523 ; p = 0,019), *FMO4* (rs2223477 ; p = 0,042), *UGT2B7* (rs7662029 ; p = 0,045), *CDA* (rs602946 ; p = 0,035), *DPYD* (rs3918290 ; p = 0,018). Le SNP *ERCC1*-rs3212948 était également associé à la survie globale métastatique (C/C versus G/C + G/G ; HR 1,63 ; IC_{95%} [1,10 - 2,4] ; p = 0,015). La médiane de survie était de 9 mois chez les patients C/C versus 13 mois chez les patients G/C + G/G.

Discussion. Les différents gènes codaient des enzymes du métabolisme des drogues (cytochromes, CDA, DPYD), des transporteurs (Solute Carrier) ou des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (ERCC1). L'allèle G du SNP *ERCC1*-rs3212948 semblait associé à un meilleur pronostic dans les cancers du pancréas métastatiques traités par chimiothérapie. Ce SNP est décrit, dans les cancers du poumon et ORL, comme un facteur de risque de cancer, un facteur prédictif de la réponse aux sels de platine et à la radiothérapie, un facteur pronostique et un facteur de risque de toxicité à la chimiothérapie. Il existe de nombreuses études de pharmacogénétique dans la littérature mais elles sont hétérogènes, voire contradictoires.

Conclusion. L'approche pharmacogénétique peut être une stratégie utile pour personnaliser et optimiser le traitement de chimiothérapie dans les ADK du pancréas métastatiques. L'idéal serait une étude prospective.

II. Introduction

A. Adénocarcinome du pancréas

L'adénocarcinome (ADK) du pancréas représente 90% des tumeurs pancréatiques. Son incidence est relativement rare (11^{ème} rang des cancers). En France, son incidence a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012 (1). C'est une maladie de mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans de 9,3 % (en 2015), tous stades confondus (2).

Le traitement de l'ADK du pancréas varie selon le stade de la maladie. Le seul traitement curatif est la chirurgie, réalisée dans les stades localisés, suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie utilisée chez les patients OMS 0 - 1, sans comorbidité, ni diarrhée majeure est le FOLFIRINOX modifié (Etude Prodigé 24, ASCO 2018) permettant une survie sans récurrence médiane de 21,6 mois *versus* 12,8 mois chez les patients traités par Gemcitabine (HR 0,58 ; IC_{95%} [0,46 - 0,73] ; p < 0,01) (3). Les autres protocoles de chimiothérapie adjuvante sont la Gemcitabine, permettant une survie sans maladie de 13,4 mois *versus* 6,7 mois dans le groupe contrôle sans chimiothérapie adjuvante (HR 0,55 ; IC_{95%} [0,44 - 0,69] ; p < 0,01) (4) ou bien la Gemcitabine associée à la Capecitabine suite à l'étude ESPAC-4 qui montrait une survie globale de 28 mois *versus* 25,5 mois dans le groupe Gemcitabine seule (HR 0,82 ; IC_{95%} [0,68 - 0,98] ; p = 0,032) (5).

Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé au stade métastatique, pour lequel les patients sont traités par chimiothérapie palliative, comme le FOLFIRINOX pour les patients OMS 0-1, de moins de 75 ans, avec un taux de bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale, permettant une survie globale médiane de 11,1 mois *versus* 6,8 mois dans le groupe Gemcitabine (HR 0,57 ; IC_{95%} [0,45 - 0,73] ; p < 0,001) (6). L'autre drogue utilisée est donc la Gemcitabine, en référence depuis 1997 (7) +/- associée au Nab-paclitaxel, en effet cette association a montré une augmentation de la survie globale par rapport à la Gemcitabine seule (médiane de survie globale de 8,5 mois *versus* 6,7 mois ; HR 0,72 ; IC_{95%} [0,62 - 0,83] ; p < 0,001) (8).

Dans les cancers localement avancés (30-40 % des patients au diagnostic), le traitement clé est également la chimiothérapie avec la Gemcitabine en traitement de référence, et une chirurgie pourra être secondairement réalisée en fonction de la réponse au traitement dit d'induction.

La chimiothérapie est donc le traitement principal de l'ADK du pancréas mais n'est pas dénuée d'effets secondaires. Dans l'essai Prodigé 4, l'incidence des neutropénies de grade 3 - 4 liées au FOLFIRINOX était de 46 % et l'incidence des diarrhées de grade 3 - 4 de 13 % (6). La Gemcitabine est connue comme moins toxique mais l'étude MPACT rapportait 38% de neutropénies de grade 3-4 dans le groupe Nab-paclitaxel – Gemcitabine, 27% dans le groupe Gemcitabine seule et 4 % de décès toxiques dans chaque groupe de traitement (8).

B. Médecine personnalisée ou médecine de précision

Un des objectifs en cancérologie est la personnalisation du traitement à la tumeur et au patient. L'analyse biologique et moléculaire de la tumeur a toute sa place dans la médecine de précision. Par exemple, le choix de la thérapie ciblée, dans les cancers colorectaux métastatiques, est adapté aux statuts mutationnels *KRAS* et *NRAS* de la tumeur (9). De même, les patients atteints de cancer gastrique métastatique et présentant une surexpression de HER2 au niveau tumoral peuvent bénéficier d'une thérapie anti-HER2, le Trastuzumab, qui permet d'améliorer la survie globale. La médiane de survie globale dans le groupe Trastuzumab associé à la chimiothérapie était de 13,8 mois *versus* 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR 0,74 ; IC_{95%} [0,60 – 0,91] ; p = 0,0046) (10).

La pharmacogénétique étudie l'ensemble des mécanismes d'origine génétique intervenant dans la variabilité individuelle de la réponse aux médicaments. Elle permet d'adapter le traitement au patient afin d'optimiser l'efficacité et de limiter les effets indésirables. La réponse aux médicaments est souvent variable d'un individu à l'autre, ce qui rend parfois leur utilisation difficile. Des facteurs génétiques affectant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments expliquent en partie cette variabilité interindividuelle. De nombreux polymorphismes génétiques, ou SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), affectant les gènes codant pour des enzymes de phase I et de phase II, des transporteurs, des pompes à efflux, et d'autres protéines impliquées dans le métabolisme des drogues ont été décrits. Les réactions du métabolisme des xénobiotiques peuvent être divisées en deux ensembles : les réactions de phase I et de phase II. Les réactions de phase I sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450. Les autres enzymes de phase I sont les déshydrogénases, les réductases et les hydrolases. Il s'agit de réactions de fonctionnalisation permettant de créer un métabolite intermédiaire électrophile sur lequel pourra s'exercer une seconde transformation, celle de phase II. Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison afin d'obtenir des

métabolites hydrosolubles. Parmi les enzymes de phase II figurent les UDP-glucuronosyl transférases, les N-acétyltransférases, les glutathion S-transférases et les sulfotransférases.

En oncologie, la pharmacogénétique est la science permettant de comprendre les altérations génétiques et leurs effets sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des drogues anticancéreuses, dans le but de fournir aux patients le traitement qui permettra la meilleure réponse avec la meilleure tolérance.

Les polymorphismes, ou SNPs, correspondent à la variation d'une paire de base sur une position spécifique du génome. Ces variations sont fréquentes : MAF > 1 % (Minor Allele Frequency). Elles peuvent être silencieuses ou à l'origine des différences inter-individuelles quant à la réponse à un traitement ou à la prédisposition à une maladie. Les SNPs sont localisés dans des régions codantes ou non codantes (introns, exons non-codants, régions régulatrices). De nombreuses équipes ont étudié la pharmacogénétique de gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme ou le transport des drogues, afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse, de la survie ou de la toxicité aux différents traitements.

Sur le plan de la nomenclature, une « reference SNP ID number » ou « rs » ID est assignée à un groupe (ou cluster) de SNPs qui correspondent à un emplacement identique sur le génome (11).

Actuellement, la FDA (Food & Drug Administration) recommande l'identification du génotype *28 :*28 de l'*UGT1A1*, qui est associé à un risque très élevé de développer une neutropénie sévère, avant l'administration d'Irinotécan à forte dose (12).

En pratique médicale courante, il est obligatoire de déterminer le statut DPYD (Dihydropyrimidine déshydrogénase) avant l'administration de 5-FU. Le 5-FU est un anti-métabolite bloquant la voie des pyrimidines, il est inactivé à plus de 80 % dans le foie par l'enzyme DPYD. Le génotypage du gène *DPYD* recherche 4 variants (*DPYD**2A, *DPYD**13, c.2846A>T et HapB3), les techniques de phénotypage analysent directement l'activité fonctionnelle de l'enzyme. Les sujets déficients partiels (3 %) ou complets (0,1 %) en DPYD sont exposés à une toxicité neurologique sévère ou des neutropénies sévères, par défaut d'élimination du médicament. Les recommandations de l'HAS 2018 (Haute Autorité de Santé) sont de se limiter au dosage de l'uracilémie pour le diagnostic de déficit complet ou partiel en DPYD. La valeur seuil pour un déficit complet est établie à $\geq 150\text{ng/ml}$ (13).

De même, la Gemcitabine est un anti-métabolite, dont 90% est inactivée par l'enzyme CDA (Cytidine Deaminase). Le rs2072671 est le polymorphisme le plus étudié et semble associé à une augmentation du risque de neutropénie et de leucopénie sous Gemcitabine (14).

Les progrès de la biotechnologie et de la bio-informatique ont permis à la recherche génomique d'évoluer de l'étude d'un seul gène vers des études à l'échelle du génome grâce aux techniques de séquençage à haut débit ou NGS (New Generation Sequencing). L'accessibilité à ces nouvelles techniques fait de la pharmacogénétique un outil utilisable en pratique clinique. L'intégration de la génomique dans le domaine médical a transformé l'ère des traitement anti-cancéreux d'une médecine universelle à une médecine de précision.

C. Etude de faisabilité

Dans un travail préliminaire, la puce à ADN DMET™ (Drug Metabolism Enzymes and Transporters) d'AFFYMETRIX® avait été évaluée sur l'ADN de 87 patients, atteints de cancer du pancréas traités par chimiothérapie, sur la prédiction de la survenue de toxicités hématologiques, digestives et sur la progression (15). Cette puce ciblait les enzymes impliquées dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des drogues, ainsi que des transporteurs. L'étude d'association avait mis en évidence 122 SNPs significativement associés à la réponse ou à la toxicité sous chimiothérapie chez ces patients : 22 impliqués dans le métabolisme de la Gemcitabine en monothérapie, 31 associés au métabolisme du FOLFIRINOX, 43 chez les patients traités par chimiothérapie à base de 5FU et 26 chez les patients traités par chimiothérapie à base de Gemcitabine.

Ce travail avait conclu à la faisabilité d'une approche globale du patient clinico-biologico-génétique. Ces résultats nécessitaient cependant une étude de plus grande ampleur sur une population plus homogène pour proposer des recommandations cliniques. (16)

D. Objectifs de l'étude

Notre objectif était, à partir d'un séquençage ciblé d'amplicons par NGS, d'identifier un ou plusieurs biomarqueurs prédictifs de la toxicité ou de la réponse aux chimiothérapies utilisées dans le cancer du pancréas métastatique, afin de personnaliser le traitement et à terme d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

L'objectif principal était d'évaluer la corrélation entre génotype et survenue de toxicités sévères digestives ou hématologiques (\geq grade 2), évaluées selon les critères NCI-CTC v4.0 (17).

Les objectifs secondaires étaient de regarder l'influence du génotype sur la réponse au traitement en termes de survie globale métastatique (SGm) et survie sans progression métastatique (SSPm).

III. Matériel et méthodes

A. Patients

Un ensemble de 332 patients ont été séquencés :

- 75 patients de l'étude préliminaire, des services d'oncologie digestive de la Timone (AP-HM), de gastro-entérologie de l'Hôpital Nord (AP-HM) et de l'Hôpital Européen, à Marseille. Il s'agissait de patients présentant un ADK du pancréas métastatique, ayant reçu au moins une ligne de traitement par chimiothérapie métastatique.
- 173 patients issus de l'étude Prodigé 35 (FFCD – Fédération Française de Cancérologie Digestive), une étude de phase II, randomisée, qui comparait en 1^{ère} ligne métastatique le protocole de chimiothérapie FIRGEM (alternance de FOLFIRI et Gemcitabine) *versus* FOLFIRINOX +/- LV5FU2 en entretien. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de patients vivants et sans progression radiologique (RECIST V1.1) et/ou clinique à 6 mois dans chaque bras (18).
- 84 patients issus de l'étude Prodigé 37 (FFCD), une étude de phase II, randomisée, comparant, en 1^{ère} ligne métastatique du cancer du pancréas, un bras expérimental alternant 2 mois de nab-Paclitaxel et Gemcitabine avec 2 mois de FOLFIRI.3 *versus* un bras de référence nab-Paclitaxel et Gemcitabine. L'objectif principal était d'évaluer le taux de patients vivants et sans progression radiologique (RECIST V1.1) et/ou clinique à 6 mois dans chaque bras (19).

Parmi les 173 patients de Prodigé 35 et les 84 patients de Prodigé 37, respectivement 11 et 4 patients étaient en commun avec l'étude préliminaire, et ont donc été retirés de l'analyse statistique. Ces patients communs ont été utilisés comme contrôle interne. Les analyses ont donc porté sur 317 patients : 75 de l'étude préliminaire, 162 de l'étude Prodigé 35 et 80 de l'étude Prodigé 37 (**Tableau 1**). Les consentements de tous les patients ont été obtenus.

Caractéristiques de la population		Etude préliminaire	Prodige 35	Prodige 37	Total
		(N=75)	(N=162)	(N=80)	(N=317)
Sexe	Homme	45 (60.0%)	100 (61.7%)	39 (48.8%)	184 (58.0%)
	Femme	30 (40.0%)	62 (38.3%)	41 (51.3%)	133 (42.0%)
OMS	OMS 0	0 (0.0)	71 (43.8%)	29 (36.3%)	100 (31.5%)
	OMS 1	32 (42.6%)	91 (56.2%)	41 (51.3%)	164 (51.7%)
	OMS ≥2	43(57.3%)	0 (0.0)	10 (12.5%)	53 (16.7%)
Age au diagnostic métastatique	N	(N=75)	(N=162)	(N=80)	(N=317)
	Moy. (SD)	64.37 (11.31)	63.10 (8.40)	64.27 (7.47)	63.70 (8.96)
	Médiane	64	65.10	65.42	65
	Min ; Max	41 ; 87	39.79 ; 75.8	43.96 ; 75.9	39.79 ; 87
	Age ≥ 70 ans	25 (33.3%)	35 (21.6%)	16 (20.0%)	76 23.9%)

Caractéristiques de la tumeur et traitements		Etude préliminaire	Prodige 35	Prodige 37	Total
		(N=75)	(N=162)	(N=80)	(N=317)
Chirurgie du Primitif	Oui	22 (29.3%)	23 (14.2%)	8 (10.0%)	53 (16.7%)
Métastases	Métastases Hépatiques	43 (57.3%)	130 (80.2%)	71 (88.8%)	244 (76.9%)
	Métastases Pulmonaires	16 (21.6%)	37 (22.8%)	17 (21.3%)	70 (22.1%)
	Métastases Osseuses	7 (9.3%)	9 (5.6%)	1 (1.3%)	17 (5.4%)
	Carcinose Péritonéale	29 (38.7%)	35 (21.6%)	14 (17.5%)	78 (24.6%)
	Adénopathies	11 (14.7%)	13 (8%)	6 (7.5%)	30 (9.5%)
	Autres métastases	6 (8.1%)	32 (19.7%)	23 (28.8%)	61 (19.2%)
Traitements 1 ^{ère} ligne métastatique	N	(N=75)	(N=162)	(N=80)	(N=317)
	FOLFIRINOX	30 (40.0%)	57 (35.2%)	0 (0.0)	87 (27.4%)
	FOLFIRINOX - LVFU2	2 (2.7%)	58 (35.8%)	0 (0.0)	60 (18.9%)
	FOLFIRI3 + Gemcitabine (FIRGEM)	6 (8.0%)	47 (29.0%)	0 (0.0)	53 (16.7%)
	Nab + Gemcitabine - FOLFIRI3	4 (5.3%)	0 (0.0)	37 (46.3%)	41 (12.9%)
	Nab + Gemcitabine	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (53.8%)	43 (13.6%)
	Gemcitabine	26 (34.7%)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (8.2%)
	Nab + 5-FU	3 (4.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9%)
	Autres	4 (5.3%)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2%)

Tableau 1 : Tableau descriptif de la population

B. Les SNPs

Une sélection de 231 SNPs a été étudiée sur 86 gènes, portant sur les enzymes de phase I et II, les transporteurs et des protéines, impliqués dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des drogues (ADME). Le choix des polymorphismes était basé sur les résultats de l'étude préliminaire et les données de la littérature (**Annexes 1 et 2**), la majorité des gènes étaient sur la puce DMET™.

Certains SNPs étaient situés sur des gènes codant pour des protéines rentrant en jeu dans le métabolisme d'une drogue spécifique. Dans un second temps, nous avons donc réalisé une analyse en sous-groupe, sur les gènes ayant un rôle dans le métabolisme d'une drogue spécifique (**Tableau 2**).

Chimiothérapies	Nombres de patients	Gènes étudiés (SNPs)
A base de Gemcitabine	165	CDA RRM1 SLC29A2 SLC28A1 SLC28A2 DCTD SLC29A1 SLC28A3
A base de 5FU	247	DPYD MTHFR GSTP1 CYP19A1 UMPS CDK
FOLFIRINOX	147	GSTM3 ERCC1 SLC22A2
A base d'Irinotecan	242	SLCO1B1 ABCC4 UGT1A1 ABCG1 SEMA3C C8orf34
FOLFIRI	94	PPARG

Tableau 2 : Analyses de sous-groupes en fonction de la chimiothérapie et des gènes impliqués dans leur métabolisme spécifique.

C. Technique

1. Extraction de l'ADN génomique

Nous avons analysé l'ADN constitutionnel des patients, pour cela l'ADN a été extrait du sang périphérique par différentes techniques.

Les échantillons d'ADN génomique des patients de l'étude préliminaire ont été antérieurement extraits manuellement du sang périphérique, à l'aide du kit d'extraction FlexiGene® (QIAGEN®, Hilden, Allemagne). Les qualités et les quantités des échantillons d'ADN obtenus ont été mesurées avec un spectrophotomètre NanoDrop™ (Thermo Scientific, Commonwealth of Massachusetts, USA), et leur qualité par le rapport de densité optique (DO) DO_{260}/DO_{280} . Les concentrations d'ADN ont été ajustées à 60ng/μl avec du tampon FG3 (solution Tris-HCl, 10 mM pH 8.5) et les échantillons conservés à 4°C. Le dosage final a été fait par fluorométrie avec la technique Qubit®.

Les échantillons d'ADN génomique des patients de Prodigé 35 et 37, ont été extraits du sang périphérique à l'aide du kit d'extraction automatique Maxwell® RSC Buffy Coat DNA Kit (PROMEGA, Madison Wisconsin, USA), par l'unité INSERM UMR-S 1147 à Paris, sous la responsabilité du Professeur Pierre Laurent-Puig, responsable du Centre de Ressources Biologiques (CRB) de la FFCD.

2. Génotypage par NGS (Next-Generation Sequencing)

La préparation des banques a été réalisée selon la méthode QIAseq™ (QIAGEN®, Hilden, Allemagne) puis le *run* a été réalisé sur NextSeq™ (ILLUMINA®, San Diego, USA).

Dans un premier temps, les 332 ADN ont été répartis en 4 plaques de 96 puits. Chaque ADN a été dosé avec la technique Qubit® Fluorometric Quantification (ThermoFisher, Walltham, USA), High Sensitivity ou Broad Range, en fonction de la concentration. Les concentrations d'ADN ont été diluées à 5ng/μL. Un nouveau dosage Qubit® a été réalisé pour confirmer la concentration.

Les régions cibles ont été sélectionnées à l'aide des kits d'enrichissement de cibles QIAseq™ Targeted DNA Panels, selon les instructions du fabricant (**Figure 1**).

A chaque série de 96 librairies, 11 échantillons, choisis de manière aléatoire, ont été visualisés au Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, Californie, USA) sur une puce HS DNA Labchip, afin de lire leur taille en paires de bases (**Figure 2**), et de le moyennier sur la totalité des librairies. Les 96 échantillons étaient dosés au Qubit® et les concentrations d'ADN

étaient ajustées à 4nM. Les échantillons ont été regroupés dans un mélange équimolaire pour séquençage.

Ce pool était chargé à une concentration de 1,2pM pour le séquençage, sur le séquenceur NextSeq™ d'Illumina®, en cassette Mid Output 300.

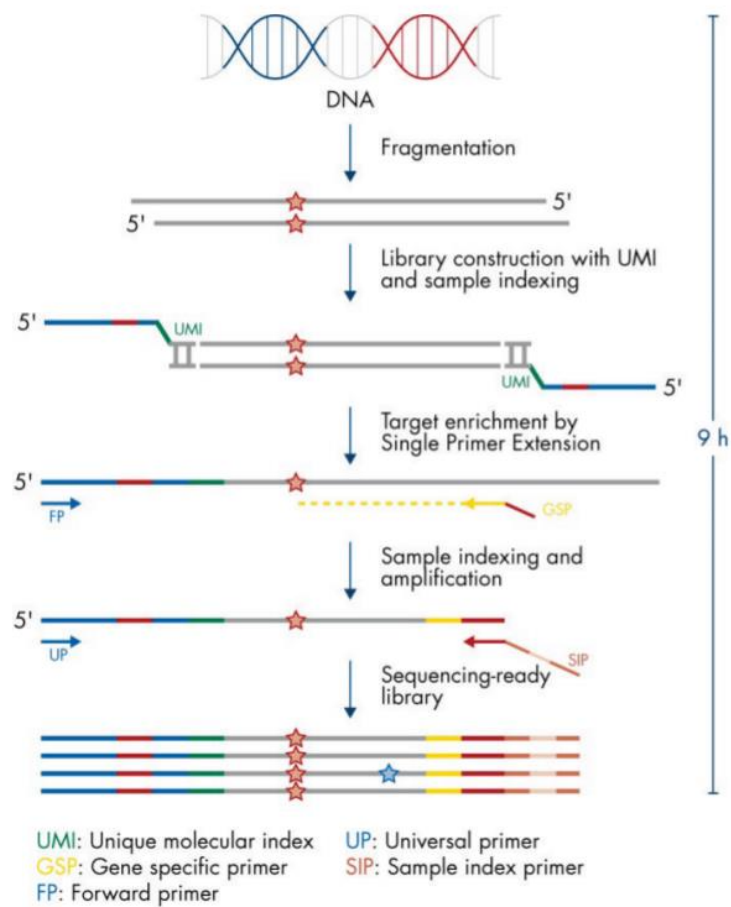


Figure 1 : Les étapes du QIASEq Targeted

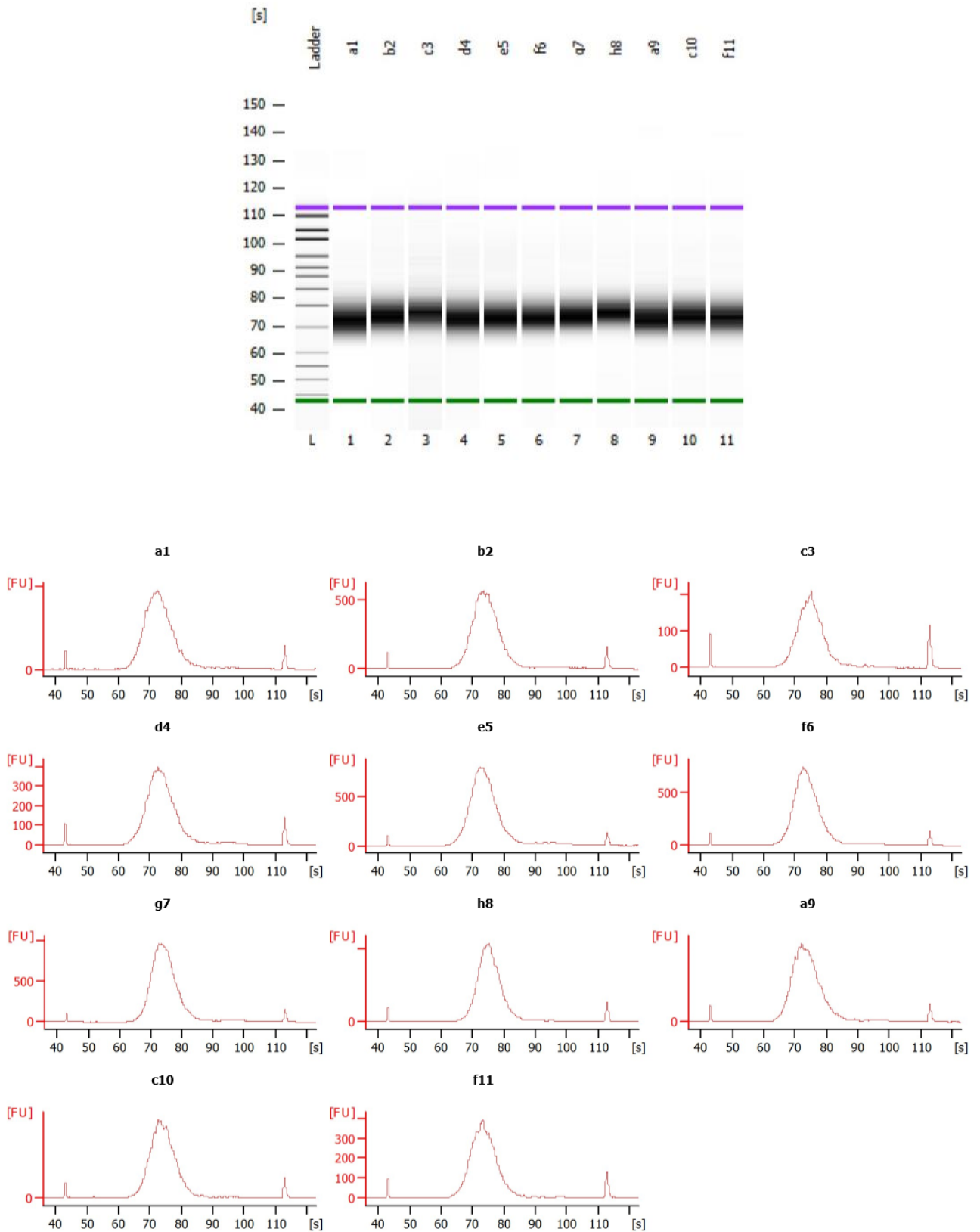


Figure 2 : Bioanalyser de 11 échantillons

D. Les critères d'évaluation

1. Données clinico-biologiques

Pour chaque patient, ont été évalués l'âge au diagnostic métastatique, le statut OMS, les localisations métastatiques et la chimiothérapie reçue en 1^{ère} ligne métastatique.

2. Les différentes chimiothérapies

Dans le groupe des patients de l'étude préliminaire, les patients ont reçu différents protocoles de chimiothérapie : FIRGEM (alternance FOLFIRI et Gemcitabine), Gemcitabine seule, FOLFIRINOX, Nab-Paclitaxel – Gemcitabine en alternance avec le FOLFIRI, Nab-Paclitaxel – 5FU, TFOX, FOLFOX, Nal-IRI – 5FU et Nab-Paclitaxel – Gemcitabine.

Pour les patients de l'étude Prodiges 35 : FOLFIRINOX +/- entretien par LV5-FU2 ou FIRGEM.

Pour les patients de l'étude Prodiges 37 : Nab-Paclitaxel et Gemcitabine ou une alternance de 2 mois de Nab-Paclitaxel et Gemcitabine avec 2 mois de FOLFIRI.

3. Evaluation des toxicités

Les toxicités étudiées étaient les toxicités digestives et hématologiques liées à la chimiothérapie de première ligne métastatique, évaluées selon les critères NCI-CTC v4.0 (17). Ces critères étaient recueillis avant chaque cycle de chimiothérapie. On considérait la toxicité hématologique (TH) lorsque les critères du NCI-CTC v4.0 étaient ≥ 2 ; soit les polynucléaires neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$, ou le taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dL}$, ou les plaquettes $< 75000/\text{mm}^3$. On considérait la toxicité digestive (TD) lorsque les critères du NCI-CTC v4.0 étaient ≥ 2 ; soit diarrhée (augmentation du nombre de selles $\geq 4/\text{j}$ par rapport à l'état basal) ou vomissement (≥ 3 vomissements - séparés de 5 min - en 24h).

4. Evaluation de l'efficacité

L'évaluation était faite selon les critères RECIST 1.1 sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, tous les 2 mois pour les études Prodiges 35 et 37 et tous les 3 mois pour les autres patients.

Nous avons évalué la survie sans progression métastatique (SSPm), définie comme l'intervalle de temps entre la date de début de la 1^{ère} ligne métastatique et la date de 1^{ère} progression radiologique (selon les critères RECIST v1.1) ou la date de décès (quelle que soit la cause). Les patients vivants sans progression ou perdus de vue étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Nous avons également évalué la survie globale métastatique (SGm) qui

était définie comme l'intervalle de temps entre la date de début de la 1^{ère} ligne métastatique et le décès (toute cause). Les patients perdus de vue ont été censurés à la date de dernières nouvelles.

5. Les critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'impact du génotype sur la survenue de TH et TD. Les critères de jugements secondaires étaient l'impact du génotype sur la SGM et sur la SSPm.

E. Analyses statistiques

Un ensemble de 231 SNPs a été caractérisé, les génotypages ont été obtenus sur les 317 échantillons d'ADN. Les SNPs respectaient la loi de Hardy-Weinberg. Le codage utilisé était le suivant : 2 = homozygote pour l'allèle de référence (sur dbSNP) ; 1 = hétérozygote ; 0 = homozygote pour l'allèle variant.

Pour l'analyse de toxicité, les patients étaient séparés en 2 groupes : avec toxicité hématologique ou digestive d'un grade ≥ 2 *versus* les patients sans toxicité (ou < 2). Les statistiques usuelles étaient présentées en fréquence et pourcentage. Les comparaisons ont été réalisées par un test du X^2 ou un test Fisher exact (selon les proportions).

Pour les analyses de survie, l'estimation des Hazard Ratio (HR) pour chaque gène a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox stratifié selon l'étude pour l'analyse globale (Cox, 1984). Les hypothèses sous-jacentes au modèle (proportionnalité des risques et de loglinéarité) ont été vérifiées.

La signification correspondait à une valeur de $p < 0,05$.

Dans un premier temps, les analyses de toxicité ont été réalisées sur l'ensemble de la population, puis les analyses de survie ont été faites sur les SNPs significatifs en toxicité. Dans un second temps, nous avons réalisé des analyses de sous-groupes en fonction des chimiothérapies et des SNPs spécifiques à certaines chimiothérapies (**Tableau 2**), en termes de toxicité puis de survie sur les SNPs significatifs en toxicité.

IV. Résultats

A. Population globale

1. Toxicité

Sur les 231 SNPs étudiés, une association significative entre 11 SNPs et la toxicité a été mise en évidence pour l'analyse sur les 317 patients (**Tableau 3**). Pour chaque SNP, nous avons regardé le nombre de patients homozygotes sur l'allèle de référence, hétérozygotes ou homozygotes sur l'allèle variant, en fonction de la toxicité. Nous avons pris comme référence dbSNP pour l'allèle de référence, qui ne correspond pas toujours à l'allèle majeur dans la population générale. Sur les 317 patients, 156 patients ont présenté une toxicité digestive et 161 n'en ont pas présentée. Pour la toxicité hématologique, 166 patients ont présenté une toxicité hématologique *versus* 151 sans toxicité. Pour chaque SNP significatif sur le plan statistique (p -value < 0,05), nous avons relevé le gène et sa fonction. Les données ont été recherchées sur les sites dbSNP, Ensembl.org et PharmgKB (20).

Tableau 3 : SNPs corrélés à la toxicité digestive et hématologique dans la population globale.

Toxicité digestive		Non	Oui	p-value
		N=161	N=156	
<i>SLCO4A1</i> Rs3787537 Allèle référent T	C/C	82 (50.9%)	101 (64.7%)	X ² 0.0450
	T/C	70 (43.5%)	49 (31.4%)	
	T/T	9 (5.6%)	6 (3.8%)	
<i>UGT2B7</i> Rs7662029 Allèle référent A	G/G	38 (23.6%)	38 (24.4%)	X ² 0.0447
	A/G	72 (44.7%)	87 (55.8%)	
	A/A	51 (31.7%)	31 (19.9%)	
<i>CDA</i> Rs602946 Allèle référent G	A/A	0	0	X ² 0.0354
	G/A	7 (4.3%)	1 (0.6%)	
	G/G	154 (95.7%)	155 (99.4%)	

Toxicité hématologique		Non	Oui	p-value
		N=151	N=166	
<i>ERCC1</i> Rs3212948 Allèle référent G	C/C	19 (12.6%)	13 (7.8%)	X ² 0.0462
	G/C	25 (16.6%)	45 (27.1%)	
	G/G	107 (70.9%)	108 (65.1%)	
<i>SLC19A1</i> Rs1051266 Allèle référent T	C/C	46 (30.5%)	55 (33.1%)	X ² 0.0311
	T/C	83 (55.0%)	70 (42.2%)	
	T/T	22 (14.6%)	41 (24.7%)	
<i>SLC28A3</i> Rs7867504 Allèle référent T	C/C	17 (11.3%)	23 (13.9%)	X ² 0.0300
	T/C	48 (31.8%)	73 (44.0%)	
	T/T	86 (57.0%)	70 (42.2%)	
<i>SLC28A1</i> Rs8187755 Allèle référent A	T/T	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² 0.0183
	A/T	0 (0.0)	6 (3.6%)	
	A/A	151 (100.0%)	160 (96.4%)	
<i>CYP4F2</i> Rs2074900 Allèle référent G	A/A	6 (4%)	21 (12.7%)	X ² 0.0137
	G/A	52 (34.4%)	60 (36.1%)	
	G/G	93 (61.6%)	85 (51.2%)	
<i>CYP4F8</i> Rs4646523 Allèle référent G	T/T	75 (49.7%)	57 (34.3%)	X ² 0.0193
	G/T	62 (41.1%)	92 (55.4%)	
	G/G	14 (9.3%)	17 (10.2%)	
<i>FMO4</i> Rs2223477 Allèle référent A	G/G	25 (16.6%)	13 (7.8%)	X ² 0.042
	A/G	59 (39.1%)	79 (47.6%)	
	A/A	67 (44.4%)	74 (44.6%)	
<i>DPYD</i> Rs3918290 Allèle référent C	T/T	0	0	X ² 0.0183
	C/T	0 (0.0)	6 (3.6%)	
	C/C	151 (100.0%)	160 (96.4%)	

a) *Rs3212948 (ERCC1)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 19, NC_000019.10 :g.45421104G>C (GRCh38.p12), NM_202001.2 :c.321+74C>G, gène *ERCC1*, codant pour la protéine de réparation de l'ADN ERCC-1 (Excision Repair Cross-Complementation group 1) qui participe à la réparation de l'ADN par excision de nucléotide (NER : nucleotide excision repair). Il s'agit d'un variant intronique. Dans la population générale, l'allèle G a une fréquence de 0,48 *versus* 0,52 pour l'allèle C (gnomAD), mais il existe une inversion de fréquence entre les patients européens (G = 0,65 et C = 0,35) et les patients africains (G = 0,15 et C = 0,85) ou asiatiques (G = 0,26 et C = 0,74). Dans notre étude, 25 des 151 patients sans toxicité hématologique étaient hétérozygotes G/C (16,6%) *versus* 45 des 166 patients avec toxicité (27,1%). Pour les homozygotes G/G, il s'agissait de 107 patients sans toxicité (70,9%) *versus* 108 des 166 patients avec toxicité (65,1%). Pour les homozygotes C/C, il s'agissait de 19 patients dans le groupe sans toxicité (12,6%) et 13 patients du groupe avec toxicité (7,8%). La signification était de $p = 0,046$.

Nous ne pouvons pas, avec ces données, conclure à un allèle prédisposant à la toxicité hématologique. Les patients hétérozygotes semblaient avoir plus de toxicité hématologique.

b) *Rs3787537 (SLCO4A1)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 20, NC_000020.11 : g.62672390T>C (GRCh38.p12), NM_016354.3 :c.*497T>C, gène *SLCO4A1* (Solute Carrier Organic anion transporter family member 4A1) qui code pour la protéine OATP4A1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 4A1). Il s'agit d'un variant en aval du codon stop, dans la partie 3' non traduite. Dans la population générale, l'allèle T a une fréquence de 0,23 *versus* l'allèle C de 0,77. Dans notre population globale, 82 des 161 patients sans toxicité digestive étaient homozygotes C/C (50,9%) *versus* 101 des 156 patients avec toxicité digestive (64,7%) ; 70/161 (43,5%) des patients sans toxicité digestive étaient hétérozygotes T/C *versus* 49/156 (31,4%) chez les patients avec toxicité digestive ; et pour les patients homozygotes T/T, ils représentaient 5,6% des patients sans toxicité digestive *versus* 3,8% des patients avec toxicité digestive. La signification était de $p = 0,045$. L'allèle T était protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive.

c) *Rs1051266 (SLC19A1)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 21, NC_000021.9 :g.45537880T>C (GRCh38.p12), NM_194255.2:c.80A>G. Les 2 allèles sont représentés de manière équitable dans la population générale : T = 0,49 et C = 0,51 (GnomAD). Il est situé sur le gène *SLC19A1* codant pour la protéine SLC19A1 (Solute Carrier family 19 member 1) également appelée RFC1 (Reduced Folate Carrier protein 1), un transporteur du folate jouant un rôle dans la régulation des concentrations en folate intracellulaire. Il s'agit d'une variation codante non synonyme entraînant en position 27 la substitution d'une histidine par une arginine (p.His27Arg). Dans notre étude, chez les 151 patients sans toxicité hématologique, 83 (55%) étaient hétérozygotes T/C ; chez les 166 patients avec toxicité hématologique on en comptait 70 (42,2%). Les homozygotes T/T représentaient 22/151 des patients sans toxicité hématologique (14,6%) *versus* 41/166 patients avec toxicité (24,7%). Il y a environ le même taux de patients homozygotes C/C entre le groupe avec toxicité (46/151 soit 30,5%) et le groupe sans toxicité hématologique (55/166 soit 33,1%). La signification était de $p = 0,031$. L'allèle C était un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité hématologique.

d) *Rs7867504 (SLC28A3)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 9, NC_000009.11 :g.84305321 (GRCh38.p12), NM_001199633.1 :c.267A>G, gène *SLC28A3* codant pour la protéine Solute Carrier family 28 member 3. Il s'agit d'une variation codante synonyme, avec une thréonine en position 89 (p.Thr89=). Dans la population générale, les proportions des allèles sont T = 0,59 et C = 0,41 (GnomAD). Dans notre étude, chez les 151 patients sans toxicité hématologique, 86 (soit 57%) étaient homozygotes T/ T alors qu'il n'y en avait que 70 (soit 42, 2%) dans le groupe avec toxicité. Les hétérozygotes T/C représentaient 48/151 patients (31,8%) sans toxicité *versus* 73/166 des patients avec toxicité hématologique (44%). Il y avait 23 patients homozygotes C/C dans le groupe avec toxicité (13,9%) *versus* 17 patients dans le groupe sans toxicité (11%). La signification était de $p = 0,03$. L'allèle C était un facteur de risque de toxicité hématologique.

e) *Rs8187755 (SLC28A1)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 15, NC_000015.10 :g.84905565A>T (GRCh38.p12), NM_004213.5 :c.630A>T, gène *SLC28A1* codant pour la protéine Solute Carrier family 28 member 1. Il s'agit d'une variation codante synonyme, avec une glycine en position 210 (p.Gly210=). Dans la population générale, la fréquence de l'allèle T est de 0,007 (GnomAD). Dans notre étude, seulement 6 patients étaient hétérozygotes A/T (1,9 % de la population totale) et tous ont présenté une toxicité hématologique, soit 6/166 patients avec toxicité hématologique étaient hétérozygotes (3,6%) ; $p = 0,018$. L'allèle variant T semblait donc un facteur de risque de toxicité hématologique.

f) *Rs2074900 (CYP4F2)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 19, NC_000019.10 :g.15886010G>A (GRCh38.p12), NM_001082.5 :c.1029C>T, gène *CYP4F2* (Cytochrome P450, famille 4, sous-famille F), codant pour un cytochrome P450, une enzyme catalysant de nombreuses réactions dans le métabolisme des drogues. Il s'agit d'une variation codante synonyme, entraînant en position 343 la persistance d'une histidine (p.His343=). Chez les 151 patients n'ayant pas présenté de toxicité hématologique, 93 (61,6%) étaient homozygotes G/G ; alors que 85 des 166 patients avec toxicité étaient homozygotes G/G (51,2%). Il y avait 52 patients hétérozygotes G/A dans le groupe sans toxicité (34,4%) et 60 dans le groupe avec toxicité (36,1%). Parmi les 151 patients sans toxicité, 6 étaient homozygotes A/A (4%) *versus* 21 des 166 patients avec toxicité (12,7%). La significativité statistique était forte ($p = 0,014$). Donc l'allèle G semblait protecteur vis-à-vis de la toxicité hématologique.

g) *Rs4646523 (CYP4F8)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 19, NC_000019.10 :g.15615676G>T (GRCh38.p12), NM_007253.3 :c.60G>T, gène *CYP4F8* codant pour un cytochrome P450. Il s'agit d'une variation codante synonyme, remplaçant une Leucine par une Leucine en position 20 (p.Leu20=). Dans la population générale, la fréquence des deux allèles est G = 0,43 et T = 0,57 (gnomAD). Dans notre étude, 75 des 151 patients sans toxicité hématologique étaient homozygotes T/T (49,7%) *versus* 57 des 166 patients avec toxicité hématologique (34,3%). Les patients hétérozygotes (G/T) représentaient 62 (41,1%) des patients sans toxicité hématologique *versus* 92 (55,4%) des patients avec toxicité hématologique. Il n'y avait pas de

différence de fréquence de patients homozygotes G/G entre le groupe avec et le groupe sans toxicité (respectivement 17 patients soit 10,2% et 14 patients soit 9,3%). La signification était de $p = 0,0193$. L'allèle G était associé à un plus haut risque de toxicité hématologique.

h) Rs2223477 (FMO4)

Ce SNP est situé sur le chromosome 1, NC_000001.11 :g.171339693A>G (GRCh38.p12), NM_002022.3 :c., gène *FMO4*, codant pour l'enzyme flavin containing dimethylaniline monooxygenase 4. Il s'agit d'un variant intronique. Dans le groupe de patients n'ayant pas présenté de toxicité hématologique, 25/151 (16,6%) étaient homozygotes G/G, alors qu'il y avait 13 patients G/G parmi les 166 patients ayant présenté une toxicité hématologique (7,8%). Il y avait 59 patients hétérozygotes A/G parmi les 151 avec toxicité hématologique (39,1%) *versus* 79 patients hétérozygotes parmi les 166 avec toxicité hématologique (47,6%). Dans les deux groupes avec ou sans toxicité il y avait des patients homozygotes A/A en proportion équivalente. La significativité était de $p = 0,042$. L'allèle A était un facteur de risque de toxicité hématologique.

i) Rs7662029 (UGT2B7)

Ce SNP est situé sur le chromosome 4, NC_000004.12 :g.69096194A>G (GRCh38.p12), NM_001074.2 :c.-327A>G, gène *UGT2B7* codant pour la protéine UDP-glucuronosyltransferase-2B7, une enzyme de phase II du métabolisme impliquée dans l'élimination de xénobiotiques potentiellement toxiques. Il s'agit d'un variant en 5' du gène en amont du site initiateur de la transcription. Chez les 161 patients sans toxicité digestive, 51 étaient homozygotes A/A (31,7%), 72 hétérozygotes A/G (44,7%) et 38 homozygotes G/G (23,6%). Chez les 156 patients ayant présenté une toxicité digestive, 31 étaient homozygotes A/A (19,9%), 87 (55,8%) hétérozygotes A/G et 38 (24,4%) homozygotes G/G. La signification était de $p = 0,045$. L'allèle G était un facteur de risque de toxicité digestive.

j) *Rs602946 (CDA)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 1, NC_000001.11 : g.20589042G>A (GRCh38.p12), NM_001785.2 :c.-88G>A, gène *CDA* (Cytidine Deaminase) codant pour la protéine CDA, une enzyme impliquée dans l'inactivation de 90% de la Gemcitabine, au niveau du foie. Il s'agit d'un variant de la portion 5'UTR du gène, correspondant à la portion de l'ARN messager en amont du codon d'initiation. La fréquence de l'allèle mineur A est extrêmement faible dans la population générale : 0,0092 d'après le GnomAD (Genome Aggregation Database). Notre population était représentative de la population générale car sur les 317 patients, seulement 8 patients étaient hétérozygotes G/A (soit 0,025%). Chez les patients sans toxicité digestive, 7 patients étaient hétérozygotes (4,3%) ; alors que chez les patients ayant présenté une toxicité digestive, un patient était hétérozygotes (0,6%). La signification était de $p = 0,035$. Être hétérozygotes semblait donc un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive.

k) *Rs3918290 (DPYD)*

Ce SNP est situé sur le chromosome 1, NC_000001.10 :g.97450058C>T (GRCh38.p12), NM_000110.3 :c.1905+1G>A, gène *DPYD* codant pour la dihydropyrimidine déshydrogénase. Il s'agit d'une mutation sur un site donneur d'épissage. Le rs3918290 C>T est également connu sous le nom IVS14+1G>A ou c.1905+1G>A ou *DPYD*2A*. Dans la littérature, le variant T a une fréquence très rare avec une proportion dans la population générale de 0,00574 (GnomAD). Dans notre étude, seulement 6 patients étaient hétérozygotes C/T, tous les autres patients étaient homozygotes sur l'allèle majeur C. Ces 6 patients étaient tous dans le groupe des patients ayant présenté des toxicités hématologiques, ils représentaient 3,6% des patients avec toxicité hématologique ; $p = 0,0183$. L'allèle T était donc un facteur de risque de toxicité hématologique.

2. Efficacité

La survie a été analysée à travers la SGM et la SSPm, uniquement pour les SNPs qui étaient significatifs pour les toxicités.

Pour la SSPm, aucun SNP n'était significatif ($p < 0,05$).

Pour la SGM, être homozygote G/G sur *ERCC1*-rs3212948 était bénéfique sur la SGM par rapport aux homozygotes C/C ; HR 1,5 ; IC_{95%} [1,018 - 2,229] ; $p = 0,04$. La médiane de survie des patients homozygotes C/C du SNP rs3212948 était de 9 mois, IC_{95%} [6,11 - 11,24] ; alors qu'elle était de 13 mois chez les patients G/G ; IC_{95%} [11,24 - 14,13] ; et de 13 mois chez les patients hétérozygotes G/C ; IC_{95%} [10,88 - 15,97]. A 12 mois de suivi métastatique, 31,3% des patients C/C étaient encore en vie *versus* 52,1% chez les patients G/G (**Tableau 4**).

Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
rs3212948	C/C vs G/G	0.0405	1.506	1.018	2.229
rs3212948	G/C vs G/G	0.8761	1.023	0.766	1.366

	rs3212948		
	C/C	G/C	G/G
Médiane (mois) [IC 95%]	8.94 [6.11 ; 11.24]	12.85 [10.88 ; 15.97]	12.72 [11.24 ; 14.13]
Temps	% patients vivants	% patients vivants	% patients vivants
6 mois	71.9 %	79.2 %	80.8 %
9 mois	50.0 %	72.2 %	65.3 %
12 mois	31.3 %	55.2 %	52.1 %
18 mois	12.5 %	29.7 %	32.0 %
24 mois	12.5 %	16.6%	22.0 %

Tableau 4 : Survie globale métastatique du SNP *ERCC*- rs3212948 :
C/C vs G/G et G/C vs G/G

Une analyse complémentaire en comparant C/C vs G/C + G/G et C/C + G/C vs G/G a été réalisée. Les patients C/C avaient une médiane de SGM de 9 mois ; IC_{95%} [6,11 – 11,24] versus 13 mois ; IC_{95%} [11,57 – 14,06] ; HR 1,63 ; IC_{95%} [1,10 - 2,4] ; p = 0,015 (**Tableau 5, Figure 3**). Donc l'allèle G semblait être de bon pronostic.

Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
rs3212948	C/C vs G/C + G/G	0.015	1.63	1.10	2.40
rs3212948	C/C + G/C vs G/G	0.17	1.20	0.93	1.56

	rs3212948	
	C/C	G/C + G/G
Médiane (mois) [IC 95%]	8.94 [6.11 ; 11.24]	12.81 [11.57 ; 14.06]
Temps	% patients vivants	% patients vivants
6 mois	71.9 %	80.4 %
9 mois	50.0 %	67.0 %
12 mois	31.3 %	52.9 %
18 mois	12.5 %	31.4 %
24 mois	12.5 %	20.7%

	rs3212948	
	C/C + G/C	G/G
Médiane (mois) [IC 95%]	11.33 [10.18 ; 13.41]	12.72 [11.24 ; 14.13]
Temps	% patients vivants	% patients vivants
6 mois	76.9 %	80.8 %
9 mois	65.4 %	65.3 %
12 mois	47.8 %	52.1 %
18 mois	24.4 %	32.0 %
24 mois	15.4 %	22.0 %

Tableau 5 : Survie globale métastatique du SNP ERCC1-rs3212948 : C/C vs G/C + G/G et C/C + G/C vs G/G

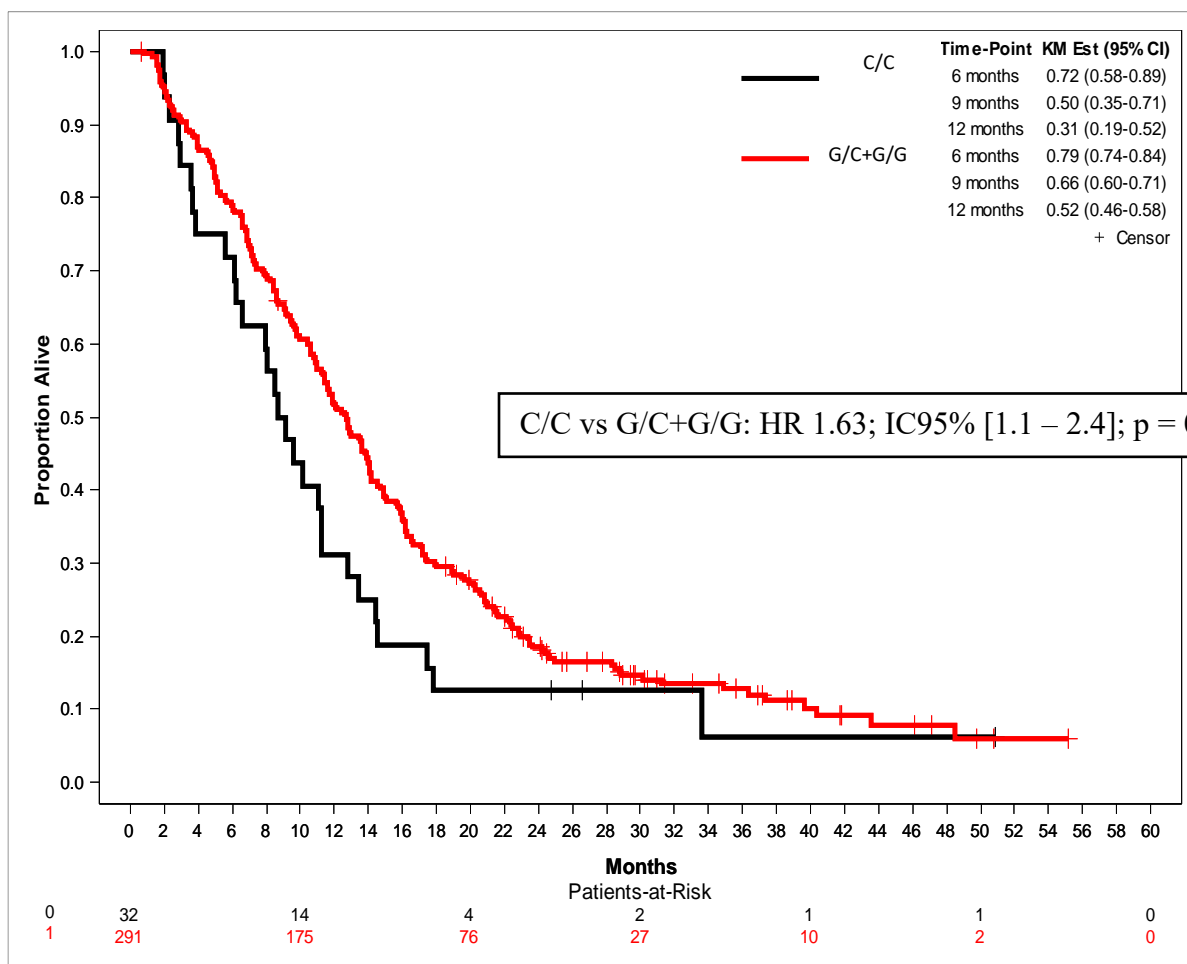


Figure 3 : Courbes de survie selon le génotype sur le SNP ERCC1-rs3212948 C/C versus G/C+G/G. Médiane de survie C/C 9 mois versus G/C+G/G 13 mois.

B. Analyses de sous-groupes

1. Tolérance

Les résultats de l'analyse de la tolérance selon les SNPs spécifiques d'une chimiothérapie est décrite dans le **Tableau 6**.

Chimiothérapie à base de Gemcitabine N=165				
Toxicité digestive		Non	Oui	p-value
		N=87	N=78	
<i>SLC28A1</i> Rs3803390 Allèle référent C	T/T	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² 0.0384
	C/T	13 (14.9%)	4 (5.1%)	
	C/C	74 (85.1%)	74 (94.9%)	
Chimiothérapie à base de 5-FU N=247				
Toxicité hématologique		Non	Oui	p-value
		N= 123	N=124	
<i>DPYD</i> Rs3918290 Allèle référent C	T/T	0 (0.0)	0 (0.0)	X ² 0.0245
	C/T	0 (0.0)	5 (4.0%)	
	C/C	123 (100.0%)	119 (96.0%)	
<i>CYP19A1</i> Rs4646 Allèle référent A	C/C	51 (41.5%)	71 (57.3%)	X ² 0.0194
	A/C	60 (48.8%)	39 (31.5%)	
	A/A	12 (9.8%)	14 (11.3%)	
Chimiothérapie à base d'Irinotécan N=242				
Toxicité digestive		Non	Oui	p-value
		N=107	N=135	
<i>C8orf34</i> Rs1517114 Allèle référent C	G/G	42 (39.3%)	65 (48.1%)	X ² 0.050
	C/G	42 (39.3%)	56 (41.5%)	
	C/C	23 (21.5%)	14 (10.4%)	

Tableau 6 : analyse de sous-groupes sur les SNP spécifiques d'une chimiothérapie et la tolérance

a) *Chimiothérapie à base de Gemcitabine*

(1) Rs3803390 (*SLC28A1*)

Ce SNP est situé sur le chromosome 15, NC_000015.10 :g.84924044C>T (GRCh38.p12), NM_004213.5:c.1017C>T, gène *SLC28A1*, codant pour la protéine Solute Carrier family 28 member 1. Il s'agit d'une variation codante synonyme, avec une histidine en position 339 (p.His339=). Dans la population générale, la fréquence de l'allèle variant T est de 0,05 (GnomAD). Dans l'analyse de sous-groupes sur les 165 patients traités par Gemcitabine, 13 patients sur les 87 sans toxicité digestive étaient hétérozygotes C/T (14,9%) et 4 patients sur les 78 avec une toxicité digestive étaient hétérozygotes (5,1%), tous les autres patients étaient homozygotes C/C avec 74 sans toxicité (85,1%) et 74 avec toxicité digestive (94,9%). La significativité était de $p = 0,0384$. L'allèle T était donc un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive.

b) *Chimiothérapie à base de 5-FU*

(1) Rs3918290 (*DPYD*)

Parmi les 6 patients hétérozygotes sur ce SNP dans la population générale, 5 avaient reçu une chimiothérapie à base de 5-FU. Nous retrouvons donc la signification avec ces 5 patients qui ont tous présenté des toxicités hématologiques ; $p = 0,0245$.

(2) Rs4646 (*CYP19A1*)

Ce SNP est situé sur le chromosome 15, NC_000015.10 :g.51210647A>C (GRCh38.p12), NM_000103.3 :c.*161T>G, gène *CYP19A1*, codant pour un cytochrome P450. Il s'agit d'un variant de la portion 5'UTR du gène, correspondant à la portion de l'ARN messager en amont du codon d'initiation. Parmi les 247 patients traités par chimiothérapie à base de 5-FU, 123 n'ont pas présenté de toxicité hématologique et 124 ont présenté des toxicités hématologiques. Chez les patients sans toxicité, 51 étaient homozygotes C/C (41,5%), 60 étaient hétérozygotes (48,8%) et 12 étaient homozygotes A/A (9,8%). Chez les patients avec toxicité hématologique, 71 étaient homozygotes C/C (57,3%), 39 étaient hétérozygotes (31,5%) et 14 étaient homozygotes A/A (11,3%). La signification était de $p = 0,0194$. L'allèle A était un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité hématologique.

c) *FOLFIRINOX*

Sur les 3 gènes analysés sur les 147 patients traités par FOLFIRINOX, aucun SNP n'était significatif en termes de toxicité. Le SNP rs3212948 sur le gène ERCC1 n'était pas significatif dans ce sous-groupe.

d) *Chimiothérapie à base d'Irinotécan*

(1) Rs1517114 (C8orf34)

Ce SNP est situé sur le chromosome 8, NC_000008.11 :g.68476982C>G (GRCh38.p12), NM_052958.2 :c.736+8162C>G, gène C8orf34, codant pour une protéine située dans le noyau jouant un rôle dans l'expression et la régulation de certains gènes. Il s'agit d'un variant intronique. Parmi les 242 patients traités par une chimiothérapie à base d'Irinotécan, 107 n'ont pas présenté de toxicité digestive et 135 en ont présentée. Chez les patients ayant présenté une toxicité digestive, 14 (soit 10,4%) était homozygotes C/C. Chez les patients sans toxicité digestive, 23 (21,5%) était homozygotes C/C. Parmi les patients sans toxicité digestive, 42/107 (39,3%) étaient homozygotes G/G et 42 (39,3%) étaient hétérozygotes C/G. Parmi les patients ayant présenté une toxicité digestive, 65/135 (48,1%) étaient homozygotes G/G et 56/135 (41,5%) étaient hétérozygotes C/G. La significativité était de $p = 0,05$. L'allèle G était un facteur de risque de toxicité digestive.

e) *FOLFIRI*

Parmi les 94 patients traités par FOLFIRI, nous avons testé le SNP sur le gène PPARG mais aucun résultat n'était significatif en termes de toxicité digestive ou hématologique.

2. Efficacité

Aucun SNP testé sur les analyses de sous-groupes n'était significatif en termes de survie. Le SNP *ERCC1*-rs3212948 était significatif en termes de survie globale sur la population globale. Nous avons donc spécifiquement testé sur la survie globale ce SNP sur tous les sous-groupes de chimiothérapie mais aucune signification n'était retrouvée.

V. Discussion

Cette étude a mis en évidence 14 SNPs sur 13 gènes différents associés à la toxicité et 1 SNP associé à la SGM, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. Nous avons réalisé une revue de la littérature sur ces polymorphismes.

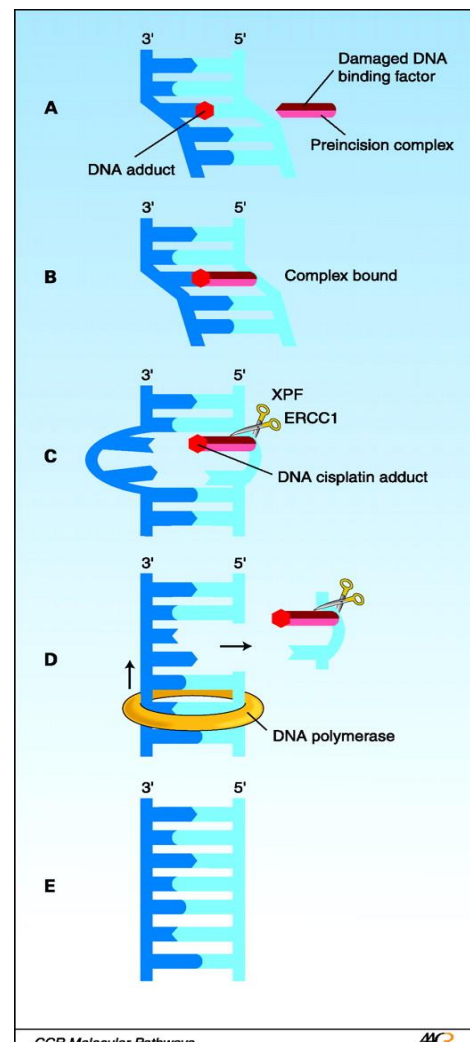
A. *ERCC1* : rs3212948 et rs11615

1. Fonction d'*ERCC1*

Le SNP associé à la toxicité mais également à la SGM était le polymorphisme rs3212948 du gène *ERCC1*, codant pour la protéine de réparation de l'ADN ERCC-1, qui fait partie du complexe enzymatique ERCC1-XPF (Excision Repair Cross-Complementation group 1 - Xeroderma Pigmentosum Complementation group F) jouant un rôle dans le système NER (Nucleotide Excision Repair). Le principe du système NER est de reconnaître une lésion de l'ADN induite par les sels de platine ou les rayons ionisants, de former un complexe qui se lie à la lésion de l'ADN, puis l'excision est réalisée par l'endonucléase ERCC1/XPF, et la synthèse de l'ADN est réalisée par l'ADN-polymérase (**Figure 4**) (21,22). Les polymorphismes génétiques dans le gène *ERCC1* peuvent moduler les capacités de réparation de l'ADN et contribuer ainsi aux réponses individuelles aux sels de platine ou à la radiothérapie.

Figure 4 : Système de réparation de l'ADN par excision de nucléotide :

Les sels de platine se lient à l'ADN et forment des adduits, les radiations ionisantes produisent des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS = reactive oxygen species). La région endommagée est reconnue par un complexe protéique qui recrute un facteur de transcription qui permet de dérouler l'ADN. Puis le complexe ERCC1 / XPF (Excision Repair 1 / Xeroderma Pigmentosum Complement Group F) est recruté au niveau de la lésion pour réaliser une incision en 5', permettant l'élimination du fragment. Puis une ADN polymérase resynthétise l'ADN.



Dans notre étude, nous avons montré que l'allèle G était un facteur de bon pronostic en termes de SGM. Les patients C/C avaient une médiane de SGM de 9 mois *versus* 13 mois chez les patients G/C + G/G ; HR 1,63 ; IC_{95%} [1,10 - 2,4] ; p = 0,015. Lors de l'analyse en sous-groupes, dans aucun groupe de chimiothérapie nous retrouvions une significativité en termes de survie globale sur ce SNP, probablement lié au fait du plus faible nombre de patients dans chaque groupe.

ERCC1 a été décrit dans de nombreuses études comme facteur de risque de cancer (notamment poumons et ORL), facteur prédictif de la réponse aux sels de platine et de la réponse à la radiothérapie et comme facteur pronostique des cancers du poumon.

De nombreux SNPs du gène *ERCC1* ont été étudiés. Le SNP mis en évidence dans notre étude était le rs3212948, également nommé 19716C>G, IVS3+74C>G ou IVS3174G>C. Il s'agit d'un variant intronique, situé dans l'intron 3, à 73bp de l'exon 3 et à 677bp de l'exon 4.

Un autre variant, le rs11615 (*ERCC1* 19007T>C, N118N ou C118T), est plus souvent décrit, il est situé dans l'exon 4, donc proche du SNP rs3212948. Un déséquilibre de liaison a été décrit entre ces deux polymorphismes. On parle de déséquilibre de liaison (LD = linkage disequilibrium) quand la fréquence des allèles de deux loci différents est différente de ce que donnerait une association aléatoire de ces allèles. Il y a donc une association préférentielle entre ces deux allèles avec un très faible taux de recombinaison méiotique dans l'intervalle. Une étude de 2013 sur des cas de mélanome (23) a mis en évidence un déséquilibre de liaison entre le SNP rs11615 situé dans l'exon 4 et les rs3212950 et rs3212948 (G>C) situés dans l'intron 3. Ces 3 SNPs sont plus fréquemment représentés dans la cohorte de patients atteints de mélanome que dans le groupe contrôle sain. Nous avons donc étudié ces 2 SNPs indifféremment, même si dans notre étude le SNP rs11615 n'était pas significatif.

2. Facteur de risque de cancer

Les données dans la littérature sont hétérogènes et souvent contradictoires. Le variant rs3212948 a été décrit dans une étude chinoise de grande envergure de Ma et al., en 2007 (24), sur plus de 1000 patients. Le génotype G/C du SNP rs3212948 diminuait le risque de cancer du poumon. *A contrario*, une étude de 2011 (25) a comparé dans 3 groupes de patients (452 patients avec un cancer du poumon, 175 avec un cancer ORL et 790 patients sains), 4 SNPs d'*ERCC1* dont le rs3212948, afin de mettre en évidence des facteurs de risque

de ces cancers, mais les polymorphismes *d'ERCC1* ne semblaient pas jouer un rôle dans la susceptibilité à ces cancers.

Une mise à jour des méta-analyses a été réalisée en 2014 (26). Une association a été confirmée entre le rs3212948 et le risque de cancer du poumon : l'allèle variant C était protecteur vis-à-vis du cancer du poumon. L'effet phénotypique du polymorphisme rs3212948 engendrait une diminution du niveau d'expression de la protéine ERCC1 dans la population chinoise, mais une augmentation d'expression dans la population caucasienne.

Le polymorphisme rs11615 du gène *ERCC1* a été étudié dans de nombreuses études et méta-analyses, ne lui retrouvant pas de rôle de facteur de risque de cancer (27,28).

3. Facteur prédictif de réponse aux sels de platine

Les chimiothérapies à base de platine, telles que le Carboplatine, le Cisplatine ou l'Oxaliplatine, sont utilisées dans de nombreux cancers. Les sels de platine fonctionnent comme des alkylants. Ils se lient à l'ADN via leur atome de chlore sur l'azote 7 des guanines. Ils forment alors des ponts intra ou inter-brins. Ce complexe s'appelle adduit. Ces pontages bloquent l'ouverture de l'ADN et par conséquent empêchent la réplication, conduisant à l'apoptose de la cellule. La résistance aux platines est un phénomène plurifactoriel mais elle est notamment liée à l'augmentation de la capacité de réparation de l'ADN dans la cellule. Deux systèmes sont mis en cause principalement : la réparation par excision de nucléotide (NER) et la réparation des mésappariements (MMR). L'endonucléase ERCC1-XPF joue un rôle clé dans le système NER.

Dans notre étude, l'analyse en sous-groupes sur les patients traités par le protocole FOLFIRINOX comprenant de l'Oxaliplatine ne retrouvait pas de résultats significatifs en termes de tolérance et de survie, probablement lié au nombre insuffisant de patients dans ce sous-groupe.

In vitro, il a été montré, dans des lignées cellulaires de cancer des testicules, une déficience dans le système NER, et en particulier une diminution du niveau d'ERCC1-XPF, expliquant la grande sensibilité aux sels de platine dans ce cancer (29). Dans des lignées cellulaires de cancer des ovaires, avec une résistance intrinsèque au Cisplatine, l'inhibition par un ARN anti-sens d'ERCC1 entraînait une augmentation de la sensibilité au Cisplatine (30).

Une étude rétrospective a été réalisée sur 761 tumeurs provenant de patients opérés d'un cancer du poumon non à petites cellules ayant reçu ou non une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. Un bénéfice des sels de platine était associé à l'absence d'ERCC1 (analysé en immunohistochimie). La chimiothérapie adjuvante, en comparaison avec l'observation, prolongeait la survie chez les patients ERCC1-négatif mais pas chez les patients ERCC1-positif (31).

Dans une étude de 2005 (32) sur 91 patients avec un cancer colo-rectal, sur le SNP *ERCC1*-rs11615 (C118T), le profil homozygote T/T était significativement associé à une meilleure réponse au FOLFOX par rapport aux génotypes C/T et C/C ($p = 0,018$). En comparaison, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents génotypes chez les patients traités par 5-FU seul ou FOLFIRI.

Dans l'étude française de Boige et al. en 2010, sur 350 patients, portant sur le rôle des polymorphismes constitutionnels sur l'efficacité et la toxicité des chimiothérapies dans le cancer colo-rectal, les porteurs de l'allèle C sur *ERCC1*-rs3212948 (*ERCC1*-IVS3+74G, sur le brin transcrit) avaient un meilleur taux de réponse au FOLFOX en 2^{ème} ligne par rapport aux patients homozygotes G/G (33). *A contrario*, dans notre étude, les patients homozygotes G/G et les patients hétérozygotes G/C avaient une meilleure survie globale métastatique par rapport aux patients homozygotes C/C.

En 2017, une méta-analyse regroupait les travaux qui évaluaient la valeur prédictive de SNPs des gènes de réparation de l'ADN sur l'efficacité des chimiothérapies à base de sels de platine, chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules. Cette étude incluait les SNPs *ERCC1* rs11615 et rs3212948. Le SNP rs11615 semblait associé à l'efficacité des sels de platine (34).

Le variant rs11615 a déjà été étudié dans le cancer du pancréas, au cours d'une étude rétrospective italienne (35). Il était en faveur d'une survie globale plus courte : la médiane de survie globale chez les patients T/T (homozygotes sur l'allèle référence) était de 13,3 mois *versus* 11,8 mois dans le groupe de patients C/C et C/T ; $p = 0,044$.

L'expression d'ERCC1 a été étudiée comme facteur prédictif de la réponse au FOLFIRINOX dans les cancers du pancréas métastatiques chez 71 patients, il était montré une meilleure SSP (11 mois *versus* 4 mois ; HR 0,26; IC_{95%} [0,14 – 0,5] ; $p < 0.0001$) et SG (16 mois *versus* 8 mois ; HR 0,23; IC_{95%} [0,12 – 0,46] ; $p < 0.0001$) chez les patients avec un taux d'ERCC1 normal *versus* ceux avec une hyper-expression d'ERCC1 (36).

4. Facteur prédictif de réponse à la radiothérapie

Plusieurs études ont montré que des SNPs de *ERCC1* ou l'expression phénotypique d'*ERCC1*, étaient corrélés à la réponse à la radio-chimiothérapie dans plusieurs cancers comme le cancer du poumon, de l'œsophage ou les cancers ORL (37–40), et plus récemment dans les cancers du rectum (22,41). Huang et al. ont montré qu'une forte expression de la protéine ERCC1 était un facteur prédictif d'une faible réponse à la radio-chimiothérapie préopératoire avec du FOLFOX-4 chez des patients avec un cancer du rectum (OR 9,307; IC_{95%} [2,721 – 32,457] ; p < 0,0001). Dans notre étude, seulement 4 patients ont été traités par radio-chimiothérapie, ils étaient tous G/G pour le SNP *ERCC1*-rs3212948, la médiane de survie globale métastatique de ces patients était de 28 mois [9 mois – 38 mois].

5. Facteur pronostique

D'un point de vue pronostique, dans l'étude d'Olaussen et al., sur les 761 tumeurs du poumon, parmi les patients non traités par chimiothérapie, les patients avec des tumeurs ERCC1-positives avaient une meilleure survie que les patients avec des tumeurs ERCC1-négatives (31).

6. Toxicité

Dans l'étude sur le cancer du pancréas de Giovanetti et al. (35), aucune corrélation entre toxicité et génotype n'était mise en évidence. Une étude de 2016 sur 141 cancers du poumon non à petites cellules, concluait que les patients avec l'allèle T (allèle de référence) du rs11615 avaient un risque plus élevé de toxicité liée à la chimiothérapie à base de platine (42).

B. Les transporteurs : la famille des SLC (Solute Carrier)

1. SLCO (Solute Carrier Organic Anion) ou OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides)

Ces transporteurs sont exprimés dans de nombreux tissus, ils permettent le transport d'anions organiques dans les cellules. Ils transportent des endo et xénobiotiques, comme les hormones ou les agents anti-cancéreux.

***SLCO4A1* (rs3787537)** : ce transporteur est impliqué notamment dans le transport du sucre, des acides biliaires, des acides organiques et des œstrogènes. L'expression d'OATP-A est restreinte à certains tissus contrairement à l'expression ubiquitaire d'OATP-D ou E. Cette protéine est exprimée dans le cerveau, le foie et la prostate mais également dans les cellules

cancéreuses de l'adénocarcinome du colon (43). L'expression de SLCO4A1 a été étudiée chez 84 patients avec un cancer colo-rectal (44), où il était surexprimé (en immunohistochimie) chez 32% des patients. Une forte expression de SLCO4A1 semblait associée à une moins bonne survie : le taux de survie à 5 ans chez les patients avec une forte ou faible expression de SLCO4A1 était respectivement de 39,3% et 58,9% ($p = 0,025$). De plus, SLCO4A1 joue un rôle dans le cancer colorectal dans la prolifération cellulaire, la migration, l'invasion et la carcinogénèse.

Dans notre étude l'allèle T était un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive.

2. SLC ou OCT (Organic Cation Transporters)

Ces transporteurs permettent le transport de cations organiques.

SLC19A1 (rs1051266) : ce transporteur joue un rôle dans le maintien des concentrations de folates intracellulaires. Ce SNP est surtout décrit dans les études de pharmacogénétiques du méthotrexate. Dans notre étude, être homozygote T/T semblait être lié à plus de toxicité hématologique. Une étude de 2016 de Pérez-Ramirez (42) retrouvait les mêmes résultats sur 141 patients traités par des sels de platine pour un cancer des poumons non à petites cellules ; les patients porteurs du génotype rs1051266-T/T avaient un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale (dans l'article, les auteurs décrivaient le génotype A/A qui correspondait au brin transcrit, mais nous l'avons transposé au brin codant pour plus de compréhension, donc T/T). Les mêmes auteurs ont plus récemment publié, sur la même cohorte, que les patients rs1051266-T/T présentaient un plus haut risque de progression (45) par rapport aux patients C/C et C/T ; $p = 0,013$; HR 1,74; IC_{95%} [1,12 - 2,68.] Mais il n'existait aucune preuve scientifique de l'effet de ce SNP sur l'expression ou l'activité des protéines. Dans l'étude de Huang et al., le génotype C/C (rs1051266-G/G dans l'article, sur le brin transcrit) était associé à une réponse plus rapide à la chimiothérapie à base d'Irinotecan dans les cancers du côlon métastatiques, sur 120 patients, en comparaison aux patients porteurs de l'allèle T (OR 3,5 ; IC_{95%} [1,27 - 9,80] ; $p = 0,013$) (46).

SLC28A3 (rs7867504) : également appelé hCNT3 (human Concentrative Nucleoside Transporter 3), est un transporteur intracellulaire impliqué dans le métabolisme de la Gemcitabine (**Figure 5**), dont la molécule active est la dFdCTP (2'-2'-difluorodeoxycytidine triphosphate). La saturation de ce transporteur lors de l'augmentation de dose de la Gemcitabine peut conduire à la diminution de la production intracellulaire de dFdCTP. L'étude de pharmacogénétique de Khatri A. (47) a montré une association entre le rs7867504-C/C et l'augmentation de la formation du dFdCTP. Dans l'étude de Lee Sy. et al., sur 85 patientes avec un cancer du sein traitées par Gemcitabine et Paclitaxel, le SNP rs7867504 était associé à la survie globale : les homozygotes sur l'allèle C et les hétérozygotes avaient une meilleure survie globale que les homozygotes sur l'allèle T : CC + CT *versus* TT : 37 mois *versus* 21 mois de SG ; p = 0.027 ; HR 2,6 ; IC_{95%} [1,1 – 6,3] (48). Dans notre étude, nous avons montré que l'allèle C augmentait le risque de toxicité. A contrario, dans l'étude de Tanaka et al. (49) sur 149 patients avec un cancer du pancréas localement avancé, traités par Gemcitabine, le rs7867504 n'était pas associé à la réponse au traitement, à la survie ou à la toxicité.

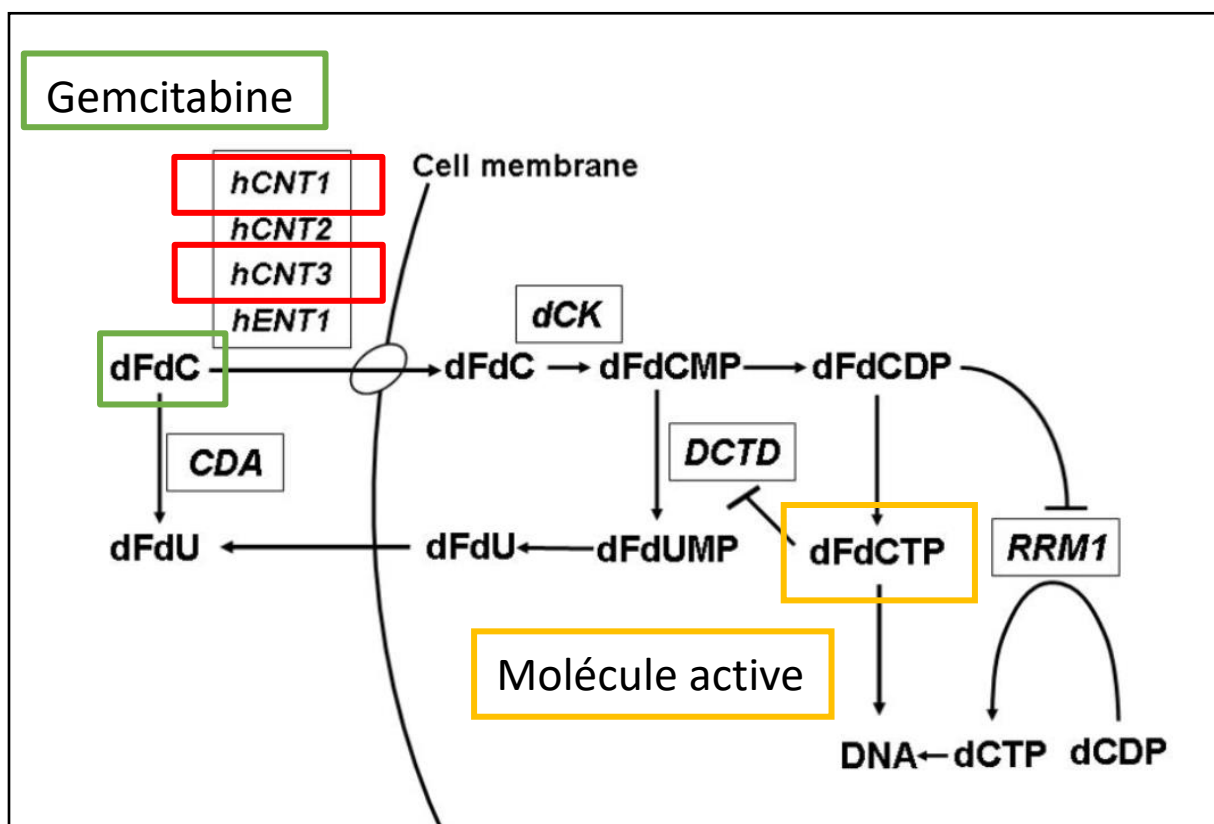


Figure 5 : métabolisme de la Gemcitabine.

hCNT1 = SLC28A1 ; hCNT3 = SLC28A3 ; dFdCTP = 2'-2'-difluorodeoxycytidine triphosphate; CDA = Cytidine déaminase

SLC28A1 (rs8187755 et rs3803390) : également appelé hCNT1 (human Concentrative Nucleoside Transporter 1) est un transporteur jouant le même rôle que le SLC28A3 en permettant à la Gemcitabine, molécule hydrophile, de rentrer dans la cellule (**Figure 5**). Dans notre population globale, l'allèle variant T du SNP rs8187755 était significativement associé à un facteur de risque de toxicité hématologique, ce variant reste très rare dans la population générale. De ce fait, l'analyse en sous-groupes de ce SNP uniquement sur les 165 patients traités par Gemcitabine n'était pas significative devant le faible effectif de patients hétérozygotes A/T traités par Gemcitabine (2 patients). Dans la littérature, ce SNP est très peu décrit, probablement lié à sa fréquence très faible, ne nous permettant pas de comparer nos résultats à d'autres études.

Le SNP rs3803390 n'était pas significatif en population globale mais l'était en analyse de sous-groupes sur les 165 patients traités par Gemcitabine. En effet, l'allèle T était un facteur protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive. Dans l'étude de Soo et al. sur des patients avec un cancer du poumon, un autre SNP, le polymorphisme SLC28A1+1561 G>A, était associé à une augmentation de la toxicité hématologique, le mécanisme évoqué était une augmentation de l'influx intracellulaire de Gemcitabine dans les progéniteurs de la moëlle osseuse (50,51). Le SNP rs3803390 a été étudié dans une étude coréenne en 2012 (52) chez 102 patients traités par Gemcitabine pour un cancer du pancréas mais aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de réponse à la chimiothérapie ou de survie globale.

C. Les enzymes de phase I

1. Les cytochromes

Les cytochromes sont des enzymes de phase I, ayant des propriétés oxydoréductrices. Les cytochromes P450 constituent une superfamille de 57 gènes codant pour des enzymes avec une activité mono-oxygénase, qui jouent un rôle dans de nombreuses réactions impliquées dans le métabolisme des drogues et dans la synthèse du cholestérol, des acides gras, des stéroïdes et des autres lipides. Ils jouent un rôle dans la phase I du métabolisme des drogues.

CYP4F2 (rs2074900) : ce cytochrome fait partie de la superfamille des cytochromes P450. Dans la littérature, Wang C. et al ont étudié la corrélation entre les génotypes et la réponse à l'Erlotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules (53), sur 60 patients. L'allèle majeur G du SNP rs2074900 était significativement associé à une meilleure réponse à

l'Erlotinib. Dans notre étude, nous avons mis en évidence que l'allèle mineur A était à risque de toxicité hématologique.

CYP4F8 (rs4646523) : cette protéine fait également partie de la superfamille des cytochromes P450. Elle est principalement présente dans les vésicules séminales. Sa constitution en acides aminés est très proche de celle du CYP4F2. Des SNPs du gène CYP4F8 sont associés à la réponse à la Gemcitabine dans une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire et en GWAS (Genome-Wide Association Study) (54). Dans notre étude, l'allèle T était protectrice vis-à-vis de la toxicité.

CYP19A1 (rs4646) : Cette enzyme joue un rôle important dans le métabolisme des œstrogènes. Dans notre étude, l'allèle A était protecteur vis-à-vis de la toxicité hématologique, dans le sous-groupe des patients traités par chimiothérapie à base de 5-FU (N = 247). Ce SNP est principalement décrit dans les cancers du sein traités par hormonothérapie. L'étude de Shao et al. retrouvait un génotype homozygote A/A associé à une meilleure réponse à l'hormonothérapie chez les femmes pré-ménopausées, et *a contrario*, ce même génotype était associé à une moins bonne réponse au traitement chez les femmes ménopausée (55). Dans le cancer colo-rectal, un autre SNP de ce gène (*CYP19A1*-rs2236722) a été étudié et les patients porteurs de l'allèle mineur G semblaient présenter une moins bonne réponse au traitement par 5-FU (56).

2. FMO

FMO4 (rs2223477) : l'enzyme de phase I flavin containing dimethylaniline monooxygenase 4 a un rôle d'oxydation de xénobiotiques. Dans notre étude, l'allèle A était associé à un plus haut risque de toxicité hématologique. Le gène FMO4 a été étudié comme marqueur pronostique de progression des lésions pré-néoplasiques du col de l'utérus, en effet son expression diminuait progressivement avec l'augmentation de malignité des lésions pré-néoplasiques étudiées (57).

D. Les enzymes de phase II

UGT2B7 (rs7662029) : L'UDP-Glucuronosyltransferase-2B7 est une enzyme impliquée dans la conjugaison et l'élimination de xénobiotiques potentiellement toxiques. Dans notre étude, l'allèle G était un facteur de risque de toxicité digestive par rapport aux patients homozygotes A/A. Dans un article récent sur 158 femmes avec un cancer du sein, pour le SNP *UGT2B7*-rs7662029, le génotype A/A était statistiquement associé à une protection vis-à-vis des neuropathies liées aux taxanes dans le cancer du sein ($p = 0,02$) (58).

E. Les enzymes impliquées dans l'élimination des drogues

CDA (rs602946) : La cytidine déaminase est une enzyme impliquée dans l'inactivation d'environ 90% de la Gemcitabine, en la transformant en 2'2'difluorodeoxyuridine (dFdU) (**Figure 5**). Si le déficit en CDA semblait associé à plus de toxicités, il semblerait aussi que les patients ultra-métaboliseurs aient une moins bonne réponse au traitement (59,60). Dans l'étude préliminaire, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'activité enzymatique de la CDA et la survenue de toxicité ou la survie. Mais le statut était disponible seulement pour 21 patients sur 93 au total, et seulement 2 étaient déficitaires. Nous n'avions pas les informations sur le statut enzymatique des patients de Prodiges 35 et 37. Dans la littérature, les relations entre génotype et phénotype restent difficiles à établir, avec des données contradictoires (60).

Le SNP le plus étudié dans la littérature est le rs2072671 (*CDA79A>C*), mais les résultats sur son effet sur la survie sont très hétérogènes, voire contradictoires. Dans une méta-analyse de 13 études, soit 1500 patients, l'allèle mineur C était associé à une augmentation du risque de leucopénies de grade ≥ 3 et de neutropénies sévères, chez les patients traités par Gemcitabine, quel que soit le cancer, avec respectivement OR 2,99 ; IC_{95%} [1,357 - 6,605] et OR 1,3 ; IC_{95%} [0,157 - 10,981] (14). Dans notre étude, ce SNP ne sortait pas significatif sur la toxicité hématologique ($p = 0,4358$) mais il était évalué sur l'ensemble des chimiothérapies alors que seulement 52% des patients avaient un traitement à base de Gemcitabine. Le polymorphisme *CDA*-rs602946 n'est pas rapporté dans ClinVar, la fréquence de l'allèle mineur est très rare (0,009 d'après GnomAD). Dans notre étude, être hétérozygote semblait être protecteur vis-à-vis de la toxicité digestive mais nous n'avions pas d'information sur une relation entre le génotype et l'activité enzymatique CDA.

DPYD (rs3918290) : Le 5-FU est inactivé à plus de 80 % dans le foie par cette enzyme, la dihydro-pyrimidine déshydrogénase. Le SNP rs3918290 était décrit parmi les 10 SNPs du *DPYD* étudiés dans l'étude de pharmacogénétique réalisée sur les patients de l'étude italienne TOSCA, traités par FOLFOX ouXELOX pour des cancers colorectaux en adjuvant. Les auteurs décrivaient une association entre les effets indésirables liés au 5-FU et l'allèle variant (T sur le brin codant / A sur le brin transcrit) du SNP rs3918290 (61). Une méta-analyse de 2013 confirmait que l'allèle variant T du *DPYD*-rs3918290 était un facteur de risque de toxicité de grade ≥ 3 (toxicité hématologique, diarrhée, mucite) (62). Une étude sur 2886 patients avec un cancer du côlon stade III traités par chimiothérapie adjuvante à base de 5FU, confirmait l'association entre les effets indésirables de grade ≥ 3 et l'allèle variant du rs3918290, OR 15,21 ; IC_{95%} [4,54 – 50,9] ; $p < 0,01$ (63). Dans notre étude, les 6 patients hétérozygotes T/C sur ce SNP avaient présenté des toxicités hématologiques de grade ≥ 2 ; $p = 0,0183$. Parmi ces 6 patients, 5 étaient traités par une chimiothérapie à base de 5-FU ; $p = 0,0245$. Nos résultats allaient donc dans le même sens que les données de la littérature, cela constituait une validation externe de notre étude.

F. Autres gènes

C8orf34 (Rs1517114) : Cette protéine joue un rôle dans la régulation et l'expression des gènes en se liant à l'ADN. Alors que dans notre étude l'allèle G était un facteur de risque de toxicité digestive, une étude de pharmacogénétique asiatique de 2013 sur une centaine de patients avec des cancers du poumon non à petites cellules retrouvaient l'allèle C associé à une augmentation de la sévérité de la toxicité digestive par rapport à l'allèle G ; $p = 0,035$ (64).

VI. Conclusion

Cette étude de pharmacogénétique sur 317 échantillons d'ADN de patients avec un cancer du pancréas métastatique a mis en évidence des biomarqueurs de la toxicité et de l'efficacité des chimiothérapies utilisées dans le cancer du pancréas, sur des polymorphismes constitutionnels de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des drogues, pour des transporteurs ou des protéines de réparation de l'ADN. Au total, 11 SNPs étaient associés à la toxicité de la chimiothérapie (sur les gènes *ERCC1*, *SLCO4A1*, *SLC19A1*, *SLC28A3*, *SLC28A1*, *CYP4F2*, *CYP4F8*, *FMO4*, *UGT2B7*, *DPYD*, *CDA*) et un SNP (sur le gène *ERCC1*) était associé à la survie globale métastatique.

Dans la littérature, il existe un grand nombre d'études de pharmacogénétique, mais les résultats sont très hétérogènes et souvent discordants. Cela s'explique par plusieurs raisons : des effectifs de patients insuffisants, des polychimiothérapies hétérogènes, des études rétrospectives pour la plupart, des études sur des ethnies différentes avec des fréquences alléliques variables. De nombreuses associations ont été identifiées entre les polymorphismes et les réponses aux traitements, la caractérisation systématique de certains est recommandée par la FDA avant traitement. Mais les techniques de pharmacogénétique ne sont pas du domaine de la routine pour les cliniciens, probablement du fait du manque de robustesse des différentes études.

Sur le plan clinique, on pourrait envisager en pratique courante, un séquençage ciblé selon une approche Sanger ou NGS, ou un génotypage par PCR (Polymerase Chain Reaction) différentielle de ces 11 SNPs, chez les patients atteints du cancer du pancréas métastatique, afin d'adapter le traitement au patient, en proposant donc une première approche personnalisée du traitement de ce cancer. Il semble nécessaire de développer des outils pour évaluer les nombreux panels de biomarqueurs pharmacogénétiques de la littérature et les adapter à la pratique clinique. Un travail multidisciplinaire entre cliniciens, généticiens, chercheurs et bio-informaticiens est indispensable.

VII. ABREVIATIONS

5-FU : 5-Fluorouracile

ADK : Adénocarcinome

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CDA : Cytidine Deaminase

CRB : Centre de Ressources Biologiques

CYP 450 : Cytochrome P 450

dFdCTP : 2'-2'-Difluorodeoxycytidine Triphosphate

dFdU : 2'2'Difluorodeoxyuridine

DMET™ : Drug Metabolism Enzymes and Transporters

DPYD : Dihydro-pyrimidine déshydrogénase

ERCC1 : Excision Repair Cross-Complementation group 1

FDA : Food & Drug Administration

FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

FMO4: Flavin Containing Dimethylaniline Monooxygenase 4

GWAS : Genome-Wide Association Study

HAS : Haute Autorité de Santé

hCNT : Human Concentrative Nucleoside Transporter

HR : Hazard Ratio

HS : High Sensitivity

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

LD : Linkage disequilibrium = Déséquilibre de liaison

MAF: Minor Allele Frequency = Fréquence de l'allèle mineur

MMR : Mismatch Repair = Réparation des mésappariements

NER : Nucleotide Excision Repair = Système de réparation de l'ADN par excision de nucléotide

NGS : Next Generation Sequencing = Séquençage haut débit

OATP : Organic Anion Transporting Polypeptides

OCT: Organic Cation Transporters

OR : Odds Ratio

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

RFC1 : Reduced Folate Carrier protein 1

ROS : Reactive Oxygen Species

SGm : Survie Globale Métastatique

SLC : Solute Carrier

SLCO : Solute Carrier Organic Anion

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SSPm : Survie Sans Progression Métastatique

TD : Toxicité Digestive

TH : Toxicité Hématologique

UGT : UridineDiPhosphate Glucuronosyltransferase

XPF : Xeroderma Pigmentosum Complementation group F

VIII. Bibliographie

1. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol*. 01 2017;46(6):1764-72.
2. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
3. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 2018;379(25):2395-406.
4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 9 oct 2013;310(14):1473-81.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 11 2017;389(10073):1011-24.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
7. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1997;15(6):2403-13.
8. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
9. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile J-F, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 15 avr 2006;66(8):3992-5.
10. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 28 août 2010;376(9742):687-97.
11. Kitts A, Sherry S. The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. National Center for Biotechnology Information (US); 2011 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21088/>
12. Dean L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, éditeurs. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294473/>
13. Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines
14. Ding X, Chen W, Fan H, Zhu B. Cytidine deaminase polymorphism predicts toxicity of gemcitabine-based chemotherapy. *Gene*. 15 mars 2015;559(1):31-7.

15. Sissung TM, English BC, Venzon D, Figg WD, Deeken JF. Clinical pharmacology and pharmacogenetics in a genomics era: the DMET platform. *Pharmacogenomics*. janv 2010;11(1):89-103.
16. Berland Y, Leonetti G. AIX-MARSEILLE UNIVERSITE. :100.
17. NCICTC_4.pdf http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf
18. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):4000-4000.
19. FFCD - FEDERATION FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE. <http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/pancreas/334-prodige-37>
20. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2012;92(4):414-7.
21. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mars 2008;14(5):1291-5.
22. Huang M-Y, Huang J-J, Huang C-M, Lin C-H, Tsai H-L, Huang C-W, et al. Relationship Between Expression of Proteins ERCC1, ERCC2, and XRCC1 and Clinical Outcomes in Patients with Rectal Cancer Treated with FOLFOX-Based Preoperative Chemoradiotherapy. *World J Surg*. 2017;41(11):2884-97.
23. Gao R, Reece KM, Sissung T, Fu SH, Venzon DJ, Reed E, et al. Are race-specific ERCC1 haplotypes in melanoma cases versus controls related to the predictive and prognostic value of ERCC1 N118N? *BMJ Open*. 3 janv 2013;3(1).
24. Ma H, Xu L, Yuan J, Shao M, Hu Z, Wang F, et al. Tagging single nucleotide polymorphisms in excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1) and risk of primary lung cancer in a Chinese population. *Pharmacogenet Genomics*. juin 2007;17(6):417-23.
25. Jones NR, Spratt TE, Berg AS, Muscat JE, Lazarus P, Gallagher CJ. Association studies of excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) haplotypes with lung and head and neck cancer risk in a Caucasian population. *Cancer Epidemiol*. avr 2011;35(2):175-81.
26. Zhu J, Hua R-X, Jiang J, Zhao L-Q, Sun X, Luan J, et al. Association studies of ERCC1 polymorphisms with lung cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(5):e97616.
27. Zhou W, Liu G, Park S, Wang Z, Wain JC, Lynch TJ, et al. Gene-smoking interaction associations for the ERCC1 polymorphisms in the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2005;14(2):491-6.
28. Zhang L, Wang J, Xu L, Zhou J, Guan X, Jiang F, et al. Nucleotide excision repair gene ERCC1 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mutagenesis*. janv 2012;27(1):67-76.
29. Welsh C, Day R, McGurk C, Masters JRW, Wood RD, Köberle B. Reduced levels of XPA, ERCC1 and XPF DNA repair proteins in testis tumor cell lines. *Int J Cancer*. 20 juin 2004;110(3):352-61.

30. Selvakumaran M, Pisarcik DA, Bao R, Yeung AT, Hamilton TC. Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res.* 15 mars 2003;63(6):1311-6.
31. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 7 sept 2006;355(10):983-91.
32. Viguier J, Boige V, Miquel C, Pocard M, Giraudeau B, Sabourin J-C, et al. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2005;11(17):6212-7.
33. Boige V, Mendiboure J, Pignon J-P, Loriot M-A, Castaing M, Barrois M, et al. Pharmacogenetic Assessment of Toxicity and Outcome in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCO 2000-05. *J Clin Oncol.* 20 mai 2010;28(15):2556-64.
34. Yu S-N, Liu G-F, Li X-F, Fu B-H, Dong L-X, Zhang S-H. Evaluation of Prediction of Polymorphisms of DNA Repair Genes on the Efficacy of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4782-91.
35. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, Leon LG, Mambriani A, Vasile E, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics.* déc 2011;12(12):1641-52.
36. Strippoli A, Rossi S, Martini M, Basso M, D'Argento E, Schinzari G, et al. ERCC1 expression affects outcome in metastatic pancreatic carcinoma treated with FOLFIRINOX: A single institution analysis. *Oncotarget.* 27 avr 2016;7(23):35159-68.
37. Bollschweiler E, Hölscher AH, Herbold T, Metzger R, Alakus H, Schmidt H, et al. Molecular Markers for the Prediction of Minor Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Cancer: Results of the Prospective Cologne Esophageal Response Prediction (CERP) Study. *Ann Surg.* nov 2016;264(5):839-46.
38. Carles J, Monzo M, Amat M, Jansa S, Artells R, Navarro A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair, nucleotide excision repair, and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2006;66(4):1022-30.
39. Jin J-Y, Wang W, Ten Haken RK, Chen J, Bi N, Sadek R, et al. Use a survival model to correlate single-nucleotide polymorphisms of DNA repair genes with radiation dose-response in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2015;117(1):77-82.
40. Li F, Xie X, Ren X, Zhang J. A meta-analysis identifies ERCC1 gene polymorphism as a predictor of better patient response to treatment with radiochemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(6):1183-91.
41. Boige V, Mollevi C, Gourgou S, Azria D, Seitz J-F, Vincent M, et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms in DNA repair pathway genes on response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients: Results from ACCORD-12/PRODIGE-2 phase III trial. *Int J Cancer.* 01 2019;145(11):3163-72.

42. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, Villar E, Delgado JR, Faus-Dáder MJ, et al. Pharmacogenetic predictors of toxicity to platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Pharmacol Res.* 2016;111:877-84.
43. Tamai I, Nezu J, Uchino H, Sai Y, Oku A, Shimane M, et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem Biophys Res Commun.* 24 juin 2000;273(1):251-60.
44. Ban MJ, Ji SH, Lee C-K, Bae SB, Kim HJ, Ahn TS, et al. Solute carrier organic anion transporter family member 4A1 (SLCO4A1) as a prognosis marker of colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* août 2017;143(8):1437-47.
45. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, Villar E, Valdivia-Bautista J, Faus-Dáder MJ, et al. Pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy: impact of DNA repair and folate metabolism gene polymorphisms on prognosis of non-small cell lung cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(2):164-77.
46. Huang L, Zhang T, Xie C, Liao X, Yu Q, Feng J, et al. SLC01B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer. *PloS One.* 2013;8(10):e77223.
47. Khatri A, Williams BW, Fisher J, Brundage RC, Gurvich VJ, Lis LG, et al. SLC28A3 genotype and gemcitabine rate of infusion affect dFdCTP metabolite disposition in patients with solid tumours. *Br J Cancer.* 21 janv 2014;110(2):304-12.
48. Lee S-Y, Im S-A, Park YH, Woo SY, Kim S, Choi MK, et al. Genetic polymorphisms of SLC28A3, SLC29A1 and RRM1 predict clinical outcome in patients with metastatic breast cancer receiving gemcitabine plus paclitaxel chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2014;50(4):698-705.
49. Tanaka M, Javle M, Dong X, Eng C, Abbruzzese JL, Li D. Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 15 nov 2010;116(22):5325-35.
50. Distribution of gemcitabine pathway genotypes in ethnic Asians and their association with outcome in non-small cell lung cancer patients. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538445>
51. Wong A, Soo RA, Yong W-P, Innocenti F. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of gemcitabine. *Drug Metab Rev.* 1 mai 2009;41(2):77-88.
52. Woo HI, Kim K-K, Choi H, Kim S, Jang K-T, Yi JH, et al. Effect of genetic polymorphisms on therapeutic response and clinical outcomes in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine. *Pharmacogenomics.* juill 2012;13(9):1023-35.
53. Wang C, Chen F, Liu Y, Xu Q, Guo L, Zhang X, et al. Genetic Association of Drug Response to Erlotinib in Chinese Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Front Pharmacol.* 2018;9:360.
54. Harris M, Bhuvaneshwar K, Natarajan T, Sheahan L, Wang D, Tadesse MG, et al. Pharmacogenomic characterization of gemcitabine response--a framework for data integration to enable personalized medicine. *Pharmacogenet Genomics.* févr 2014;24(2):81-93.

55. Shao X, Cai J, Zheng Y, Wang J, Feng J, Huang Y, et al. S4646 polymorphism in CYP19A1 gene is associated with the efficacy of hormone therapy in early breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5309-17.
56. Wang J, Wang X, Zhao M, Choo SP, Ong SJ, Ong SYK, et al. Potentially functional SNPs (pfSNPs) as novel genomic predictors of 5-FU response in metastatic colorectal cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(11):e111694.
57. Rotondo JC, Bosi S, Bassi C, Ferracin M, Lanza G, Gafà R, et al. Gene expression changes in progression of cervical neoplasia revealed by microarray analysis of cervical neoplastic keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2015;230(4):806-12.
58. Arbitrio M, Scionti F, Altomare E, Di Martino MT, Agapito G, Galeano T, et al. Polymorphic Variants in NR1I3 and UGT2B7 Predict Taxane Neurotoxicity and Have Prognostic Relevance in Patients With Breast Cancer: A Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(2):422-31.
59. Serdjebi C, Seitz J-F, Ciccolini J, Duluc M, Norguet E, Fina F, et al. Rapid deaminator status is associated with poor clinical outcome in pancreatic cancer patients treated with a gemcitabine-based regimen. *Pharmacogenomics.* 2013;14(9):1047-51.
60. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(5):665-72.
61. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, Rulli E, Lonardi S, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2017;117(9):1269-77.
62. Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2013;14(11):1255-72.
63. Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12).
64. Han J-Y, Shin ES, Lee Y-S, Ghang HY, Kim S-Y, Hwang J-A, et al. A genome-wide association study for irinotecan-related severe toxicities in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(5):417-22.

Annexe 1 : Liste des gènes et des SNPs étudiés

Chromosome	Gène	SNP
chr1	CDA	rs1048977
chr1	CDA	rs10916824
chr1	CDA	rs2072671
chr1	CDA	rs4655226
chr1	CDA	rs532545
chr1	CDA	rs602946
chr1	CDA	rs602950
chr1	CDA	rs60369023
chr1	CDA	rs818202
chr1	DPYD	rs3918290
chr1	DPYD	rs55886062
chr1	DPYD	rs67376798
chr1	FMO2	rs2020861
chr1	FMO3	rs2066534
chr1	FMO3	rs2266782
chr1	FMO6P	rs1736565
chr1	GSTM3	rs7483
chr1	MTHFR	rs1801131
chr1	MTHFR	rs1801133
chr1	MTHFR	rs45590836
chr1	MTHFR	rs2274976
chr1	SLC16A1	rs12727968
chr1	TOP1P1	rs2223477
chr10	CHST3	rs1871450
chr10	CHST3	rs4148944
chr10	CHST3	rs4148945
chr10	CHST3	rs4148946
chr10	CHST3	rs4148949
chr10	CHST3	rs4148951
chr10	CHST3	rs7072219
chr10	CHST3	rs731027
chr10	CYP17A1	rs743572
chr10	CYP26A1	rs2229104
chr10	CYP26A1	rs4418728
chr10	MAT1A	rs9285726
chr11	ABCC8	rs757110
chr11	GSTP1	rs1695
chr11	MIR100	rs1834306
chr11	RRM1	rs1042927
chr11	RRM1	rs183484
chr11	RRM1	rs2284449

Chromosome	Gène	SNP
chr11	RRM1	rs720106
chr11	RRM1	rs9937
chr11	SLC22A11	rs1783811
chr11	SLC22A8	rs2276299
chr11	SLC29A2	rs8187644
chr11	SLC29A2	rs8187645
chr11	SLC29A2	rs8187647
chr11	SLC29A2	rs8187649
chr11	SLC29A2	rs8187659
chr11	SLC29A2	rs8187661
chr12	SLCO1A2	rs7957203
chr12	SLCO1B1	rs2291075
chr12	SLCO1B1	rs2306283
chr13	ABCC4	rs2274405
chr13	ABCC4	rs2274406
chr13	ATP7B	rs2277448
chr14	LINC02299	rs737209
chr14	SLC7A7	rs1805059
chr14	SLC7A7	rs2281677
chr15	CYP19A1	rs4646
chr15	SLC28A1	rs17215892
chr15	SLC28A1	rs17215934
chr15	SLC28A1	rs17215968
chr15	SLC28A1	rs17222267
chr15	SLC28A1	rs17222274
chr15	SLC28A1	rs17222302
chr15	SLC28A1	rs17222379
chr15	SLC28A1	rs17222386
chr15	SLC28A1	rs17222421
chr15	SLC28A1	rs17222428
chr15	SLC28A1	rs2242046
chr15	SLC28A1	rs2242048
chr15	SLC28A1	rs2277577
chr15	SLC28A1	rs2290272
chr15	SLC28A1	rs2305367
chr15	SLC28A1	rs3803390
chr15	SLC28A1	rs45523532
chr15	SLC28A1	rs45584739
chr15	SLC28A1	rs72547519
chr15	SLC28A1	rs72547520
chr15	SLC28A1	rs8025045

Chromosome	Gène	SNP
chr15	SLC28A1	rs8042415
chr15	SLC28A1	rs8187737
chr15	SLC28A1	rs8187751
chr15	SLC28A1	rs8187755
chr15	SLC28A1	rs8187758
chr15	SLC28A1	rs8187779
chr15	SLC28A2	rs10519020
chr15	SLC28A2	rs1060896
chr15	SLC28A2	rs17215633
chr15	SLC28A2	rs17222036
chr15	SLC28A2	rs2271437
chr15	SLC28A2	rs8023604
chr15	SLC28A2	rs9635306
chr15	SLCO3A1	rs2190748
chr15	SLCO3A1	rs2283458
chr15	SLCO3A1	rs960440
chr16	NQO1	rs1800566
chr16	SULT1A2	rs11859842
chr16	VKORC1	rs17708472
chr16	VKORC1	rs2359612
chr17	PGAP3	rs2952151
chr17	TP53	rs1042522
chr18	ENOSF1	rs151264360
chr19	CHST8	rs1064349
chr19	CYP2A6	rs4803381
chr19	CYP2A7	rs3869579
chr19	CYP2B6	rs2279344
chr19	CYP2B6	rs3211371
chr19	CYP2F1	rs305968
chr19	CYP4F11	rs2305801
chr19	CYP4F11	rs8104361
chr19	CYP4F2	rs2074900
chr19	CYP4F2	rs2108622
chr19	CYP4F8	rs4646523
chr19	ERCC1	rs11615
chr19	ERCC1	rs3212948
chr19	SULT2B1	rs2302948
chr2	ABCB11	rs2287622
chr2	CHST10	rs1530030
chr2	CHST10	rs1530031
chr2	CHST10	rs3748930

Chromosome	Gène	SNP
chr2	CHST10	rs3828193
chr2	CYP1B1	rs1056836
chr2	CYP1B1	rs1056837
chr2	HNMT	rs1050891
chr2	SULT1C4	rs1402467
chr2	SULT1C4	rs4149430
chr2	UGT1A1	rs72551340
chr2	UGT1A1	rs72551342
chr2	UGT1A1	rs4148323
chr2	UGT1A1	rs56059937
chr2	UGT1A1	rs72551341
chr2	UGT1A1	rs72551343
chr2	UGT1A1	rs35350960
chr2	UGT1A1	rs72551344
chr2	UGT1A1	rs72551345
chr2	UGT1A1	rs62625011
chr2	UGT1A1	rs72551348
chr2	UGT1A1	rs72551349
chr2	UGT1A1	rs72551350
chr2	UGT1A1	rs72551351
chr2	UGT1A1	rs55750087
chr2	UGT1A1	rs72551352
chr2	UGT1A1	rs72551353
chr2	UGT1A1	rs72551354
chr2	UGT1A1	rs72551355
chr2	UGT1A1	rs72551357
chr2	UGT1A1	rs28900406
chr2	UGT1A1	rs72551361
chr2	UGT1A1	rs1042709
chr2	UGT1A1	rs10929303
chr2	UGT1A1	rs1042640
chr2	UGT1A1	rs8330
chr2	UGT1A10	rs10929302
chr2	UGT1A10	rs1976391
chr2	UGT1A10	rs3755319
chr2	UGT1A10	rs4124874
chr2	UGT1A10	rs8175347
chr2	UGT1A10	rs887829
chr20	SLCO4A1	rs3787537
chr21	ABCG1	rs1044317
chr21	ABCG1	rs225440

Chromosome	Gène	SNP
chr21	CBR3	rs2835286
chr21	SLC19A1	rs1051266
chr22	CYP2D6	rs1058164
chr22	CYP2D6	rs1080983
chr22	CYP2D6	rs1080985
chr22	CYP2D6	rs1135840
chr22	CYP2D6	rs16947
chr3	CHST13	rs1873397
chr3	CHST13	rs6783962
chr3	CYP8B1	rs6771233
chr3	PPARG	rs9833097
chr3	UMPS	rs1801019
chr4	DCK	rs4643786
chr4	DCK	rs4694362
chr4	DCK	rs66472932
chr4	DCK	rs66878317
chr4	DCK	rs67437265
chr4	DCTD	rs12507552
chr4	DCTD	rs35932500
chr4	LOC100507053	rs12512110
chr4	LOC100507053	rs1826909
chr4	LOC100507053	rs2602836
chr4	LOC100507053	rs6811453
chr4	SULT1B1	rs11731028
chr4	SULT1E1	rs1881668
chr4	UGT2B15	rs1902023
chr4	UGT2B15	rs3100
chr4	UGT2B15	rs4148269
chr4	UGT2B7	rs7662029
chr5	SLC22A4	rs272879
chr5	SLC22A5	rs274558
chr6	GSTA1	rs4715332
chr6	GSTA1	rs4715333
chr6	GSTA4	rs13197674
chr6	SLC22A1	rs628031
chr6	SLC22A1	rs683369
chr6	SLC22A2	rs316003
chr6	SLC22A2	rs624249
chr6	SLC22A3	rs2292334
chr6	SLC25A27	rs9381468
chr6	SLC29A1	rs14623

Chromosome	Gène	SNP
chr6	SLC29A1	rs186556
chr6	SLC29A1	rs324148
chr6	SLC29A1	rs3778504
chr6	SLC29A1	rs45458701
chr6	SLC29A1	rs45573936
chr6	SLC29A1	rs70914
chr6	SLC29A1	rs731780
chr6	SLC29A1	rs747199
chr6	SLC29A1	rs760370
chr6	SLC29A1	rs8187630
chr6	SLC29A1	rs8187633
chr6	SLC29A1	rs8187637
chr6	SLC29A1	rs8187640
chr6	SLC29A1	rs8187642
chr6	SLC29A1	rs9394992
chr7	ABCB4	rs4148823
chr7	PON3	rs11770903
chr7	PON3	rs13226149
chr7	PON3	rs2072200
chr7	SEMA3C	rs7779029
chr8	C8orf34	rs1517114
chr8	CYP11B1	rs5303
chr8	CYP7A1	rs13251066
chr8	CYP7A1	rs8192879
chr8	NAT2	rs1041983
chr9	SLC28A3	rs7867504

Annexe 2 : Liste des gènes étudiés, selon leur fonction

Enzymes de phase I :

CBR3, CYP11B1, CYP17A1, CYP19A1, CYP1B1,
CYP26A1, CYP2A6, CYP2A7, CYP2B6, CYP2D6,
CYP2F1, CYP4F11, CYP4F2, CYP4F8, CYP7A1,
CYP8B1, DPYD, FMO2, FMO3, FMO4, FMO6P,
PON3

Enzymes de phase II :

CHST10, CHST13, CHST3, CHST8, GSTA1,
GSTA4, GSTM3, GSTP1, HNMT, NAT2, NQO1,
SULT1A2, SULT1B1, SULT1C4, SULT1E1,
SULT2B1, UGT1A1, UGT1A10, UGT2B15,
UGT2B7

Transporteurs :

ABCB11, ABCB4, ABCC4, ABCC8, ABCG1,
ATP7B, DCTP, PGAP3, SLC16A1, SLC19A1,
SLC22A1, SLC22A11, SLC22A2, SLC22A3,
SLC22A4, SLC22A5, SLC22A8, SLC25A27,
SLC28A1, SLC28A2, SLC28A3, SLC29A1,
SLC29A2, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1B1,

Autres :

CDA, C8orf34, DCK, ENOSF1, ERCC1, MAT1A,
MIR100HG, MTHFR, PPARG, RRM1, SEMA3C,
TP53, UMPS, VKORC1

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.

