



**HAL**  
open science

**Impact du caractère mucineux des cancers colorectaux avec métastases péritonéales traités en intention curative par chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale. Étude rétrospective comparative bi-centrique**

Eddy Traversari

► **To cite this version:**

Eddy Traversari. Impact du caractère mucineux des cancers colorectaux avec métastases péritonéales traités en intention curative par chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale. Étude rétrospective comparative bi-centrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03829445

**HAL Id: dumas-03829445**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03829445v1>**

Submitted on 25 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Impact du caractère mucineux des cancers colorectaux  
avec métastases péritonéales traités en intention curative  
par chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale.  
Étude rétrospective comparative bi-centrique**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 11 Octobre 2022**

**Par Monsieur Eddy TRAVERSARI**

**Né le 2 octobre 1993 à Marseille 04<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur TURRINI Olivier</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GLEHEN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur PIRRÓ Nicolas</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur DAZZA Marie</b>	<b>co-directrice</b>
<b>Monsieur le Docteur KEPENEKIAN Vahan</b>	<b>co-directeur</b>



**Impact du caractère mucineux des cancers colorectaux  
avec métastases péritonéales traités en intention curative  
par chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale.  
Étude rétrospective comparative bi-centrique**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 11 Octobre 2022**

**Par Monsieur Eddy TRAVERSARI**

**Né le 2 octobre 1993 à Marseille 04<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur TURRINI Olivier</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GLEHEN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur PIRRÓ Nicolas</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur DAZZA Marie</b>	<b>co-directrice</b>
<b>Monsieur le Docteur KEPENEKIAN Vahan</b>	<b>co-directeur</b>



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ 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

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ 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<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
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  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## 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	VIALETES 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 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

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
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	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
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	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

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

### 1974

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

### 1975

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

### 1976

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

### 1977

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

### 1978

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

### 1980

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

### 1981

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

### 1982

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

### 1985

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

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

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

### 1988

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

### 1989

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

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

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

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

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	



## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

APPAY Romain (MCU-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)

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

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

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**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)

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)

**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)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**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)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

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

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

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (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)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

**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)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (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)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel ( PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
*LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité*  
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
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)

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

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

#### 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)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère 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

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

#### 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)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (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**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***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)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903***BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

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

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804***AMBROSI Pierre (PU-PH) Surnombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)  
 CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)  
 ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)  
 BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)



## **REMERCIEMENTS**

### **À Monsieur le Professeur Olivier TURRINI,**

Je suis reconnaissant de l'honneur que tu me fais d'avoir accepté de présider ma thèse et du temps que tu as pu accorder à ce sujet, que tu as très bien connu. Je te remercie de l'enseignement que tu nous as prodigué au cours des choix sur l'institut, de ta formation au bloc opératoire mais surtout pour réfléchir, réfléchir sur la manière de faire mais également sur la manière d'être. Enfin, je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour l'année de docteur junior à venir et d'assistantat après, au sein de ton équipe. J'ai hâte de pouvoir mener à bien des projets qui, je n'en doute pas, seront nombreux.

### **À Monsieur le Professeur Olivier GLEHEN,**

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse. Je vous remercie tout d'abord d'avoir bien voulu m'accueillir dans votre service pour cet inter-CHU. Venu pour découvrir une école de la carcinose, je suis reparti certain de vouloir en faire mon activité. Votre implication, votre passion et vos connaissances sont un modèle d'inspiration pour moi. Ce fut un grand honneur de partager 6 mois auprès de votre équipe et je souhaite véritablement continuer à travailler en collaboration. Vous serez toujours le bienvenu dans la plus belle ville du monde, que ce soit pour la mer, pour le stade ou le travail.

### **À Monsieur le Professeur Nicolas PIRRÓ,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse sur ce domaine qui vous est cher. Je vous suis reconnaissant pour l'accueil que vous m'avez offert et la confiance que vous m'accorder en acceptant de prolonger ma formation au sein de votre service à partir de novembre. Votre pluralisme chirurgical est très inspirant pour moi.

### **À Madame le Docteur Marie DAZZA,**

Je te remercie d'avoir accepté de superviser ce projet de thèse, tes relectures et tes conseils avisés pour m'exprimer dans un français lisible. Nous n'avons pas encore pu travailler ensemble sur ce domaine qui nous rassemble mais j'ai d'ores et déjà hâte d'être formé par tes soins, de

m'épanouir dans cette surspécialisation et de mener à bien de nombreux projets. Je pense que les possibilités sont immenses.

**À Monsieur le Docteur Vahan KEPENEKIAN,**

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse. Ce fut long, difficile, probablement pris un petit peu tard mais ça s'est fait et je l'espère, fera une belle thèse et un bel article. Ton accueil au sein du service à Lyon fut vraiment parfait pour moi. Je suis admiratif de ton travail, de tes connaissances sur ton domaine, ta capacité à enchaîner les journées, les nuits avec du travail et à, quand même, rentrer en vélo le soir. A ton encadrement de thèse, qui s'est essentiellement déroulé la nuit. Et ton calme, faudra que tu m'expliques comment tu peux toujours être serein, même quand rien n'est prêt à encore quelques jours de l'échéance. Même si depuis OM-VA, tes principes ont détourné ton regard de la plus belle ville de France, j'espère sincèrement pouvoir continuer à travailler avec toi, auprès de notre Raïs.

**Aux services** qui m'ont accueilli et formé :

- **Chirurgie Digestive de l'Hôpital Nord** : aux Prs BERDAH, MOUTARDIER, BEYER ; aux Drs BIRNBAUM, BEGE, ORSONI, VISEE, EMUNGANIA, ROSSI et PICAUD pour votre bienveillance envers ce jeune premier semestre, tout droit sorti des jupons de sa mère. Votre patience et soutien a été moteur pour les années qui ont suivi

- **Chirurgie viscérale, thoracique et vasculaire à l'HIA Toulon Ste Anne** : aux Pr BALANDRAUD et AVARO, Dr SCHLINGER, Dr DE ROULHAC, Dr BOURGOUIN, Dr MONCHAL, Dr DOISY, Dr DE LESQUEN, Dr BERANGER. Je vous remercie de m'avoir montré ce qu'était l'armée, une envie de travailler, ensemble, avec l'ensemble du personnel, de la rigueur et de l'engagement. Une très belle structure dans un cadre superbe. Seul avec un orthopédiste pour gérer les trois services, merci du soutien que vous m'avez prodigué et de votre encadrement.

- **Chirurgie Oncologique à l'Institut Paoli Calmettes** : Au Pr DELPERO, pour ses enseignements, ses histoires de chasse chirurgicales, sa connaissance sur le pancréas et aux discussions sur les séries, le surf ou tout autres choses à 22H dans le service. Je suis honoré d'avoir pu participer à une des dernières interventions au bloc avec Guido Torzilli. Au Dr DE CHAISEMARTIN pour son soutien pendant le master et pendant les choix, sa rigueur au bloc opératoire, son initiation au monde de la recherche avec Géraldine et les petites attentions en service très régulièrement ; Au Dr LELONG, sa passion, ses idées, ses projets, sa capacité à naviguer dans un ventre hostile, son calme aussi parfois, souvent même, pour tout type de situation ; Au Dr MEILLAT, pour son engagement, sa disponibilité, à toute heure, pour ses conseils professionnels, ses conseils de vie, sa ton posé et toujours modéré que ce soit au bloc ou en dehors et aux quelques mois qu'il m'a fallu pour comprendre que « connard » c'était affectueux ; Au Dr GARNIER, pour m'avoir permis de mettre un pied dans les publications, à ses explications sur le Klatskin, ses cours toujours extrêmement didactique, ses petites piques aussi qui nous servent à avancer ; Au Dr EWALD "connait pas, parle pas", aux journées entière de consultation, extrêmement enrichissante, d'une rigueur intellectuelle et professionnelle immense, à tes connaissances médicales et aux discussions politiques, à ton soutien indéfectible aux GJ ; Au Dr GUIRAMAND, pour ses moments passés au bloc, avec POP, avec les vasculaires, à ses envolées lyriques toujours centrées sur l'essentiel, à cette fameuse boîte, à cette touch' chirurgicale pour la plastie gastrique remplie d'expérience ; Aux Dr AL FARAI, sa patience, ses compétences, son calme et sa gentillesse ; Au Dr JOUFFRET,

toujours surexcité, toujours à fond, toujours pédagogue ; Au Dr BONNET et ses chemises, ses petits surnoms sympas, ses "dit la fiotte !", au Dr MARCHESE, son calme, sa gentillesse, sa patience extrême pour rester en coelio, au plaisir de se revoir en congrès, merci pour la chambre à Mickey et au Dr KHALIL sa sympathie et son professionnalisme. Pour ceux qui sont toujours à l'Institut et pour l'ensemble de l'équipe paramédicale, j'ai hâte de débiter une nouvelle ère à vos côtés.

- **Chirurgie Digestive et Transplantation de la Timone** : Aux Pr HARDWIGSEN et votre présence continue dans le service, à vos conseils, à votre pédagogie en service et au bloc, à vos remarques toujours pertinentes sur la clinique d'un patient et parfois à vos remontrances qui permettent toujours d'avancer. Aux Dr BOLLON et sa bonne humeur permanent tout en conservant cette efficacité, au Dr GREGOIRE pour la sérénité lors des greffes, aux assistants Dr BONNET, DUCROS, REGIS pour leur bonne humeur, leur présence, leur commande quotidienne à la marina (« Oh mais ce n'est pas l'heure de commander ?! Appelez-moi Bonnet ! ») et aux Dr PALEN pour sa formation, sa patience, sa présence et ses compétences. On avait dit qu'on se retrouverait quelque part, ce ne sera finalement pas à la Timone !

- **Chirurgie Vasculaire Hôpital de la Timone** : aux Prs MAGNAN, BARTOLI et AMABILE, aux Dr SOLER et BORDES : 6 mois à découvrir une belle spécialité, avec d'autres viscéraux, vous avez eu du courage de nous supporter, de nous former malgré notre méconnaissance totale de l'ensemble des 1 Mds de guide, intro, stents couverts, pas couverts, long, flexibles. Je n'oublierai pas vos « Tout ce que sait faire un viscéral, un vasculaire sait également le faire... mais en mieux ».

- **Au laboratoire ESC2 au CRCM pour mon master 2** : Géraldine et Véronique, merci pour votre encadrement, pour m'avoir montré la rigueur scientifique, parfois délaissée dans la recherche clinique. Merci pour m'avoir accordé cette confiance pour cette année de recherche, d'avoir accepté de réaliser un projet très translationnel qui me permettait de quand même pouvoir aller au bloc. Merci pour la bienveillance dans cette unité. Pas merci aux organoïdes, à votre développement exponentiel et la demande incessante d'attention, vous êtes pires que des enfants. Merci à Christophe et aux Pr CHARAFE pour votre supervision.

- **Chirurgie Viscérale et Oncologique à Lyon Sud** : Aux Pr GLEHEN, notre Raïs à nous, COTTE et votre rigueur intellectuelle, votre patience au bloc opératoire pendant les gardes, sur les robots, PASSOT et votre ingéniosité sans limite, vos projets scientifique, votre ténacité chirurgicale, Dr KEPENEKIAN, pour nos discussions philosophiques sur la carcinoses les

projets, les discussions politiques, et historiques, ton encadrement, tes compliments et ta patience, ton calme et ta sérénité, merci ; au Dr VAUDOYER et ses compétences chirurgicales, sa bonne humeur et son aide ; au Dr BAKRIN sur son humanité et sa patience concernant ma méconnaissance de la prise en charge des néoplasies ovariennes, au Dr FRANCOIS, son humour, sa passion du football, son apprentissage de la proctologie, prémisse d'une nouvelle passion ? au Dr BEATRIX et ses anecdotes perpétuelles. Et aux assistants : Omar, le seul irlando-koweïtien que je connaisse et franchement, il en faudrait plus. A Fred, ta ponctualité, tes compétences, la confiance que tu nous accordes au bloc. A Lisa et tes accents, tes blagues récurrentes sur Marseille. Ilyes, l'homme qui courrait partout, le couteau entre les dents. A Amaniël, rien à dire de plus que merci, pour ton calme, ta patience, ta pédagogie, ton sens clinique, tes compétences en chirurgie, en stats.. Je suis admiratif et j'espère que l'on continuera à travailler ensemble, dans une alliance entre les riches de Lausanne et les pauvres marseillais. J'en serai honoré. Après ce choix, mon cœur et ma tête sont désormais un peu lyonnais. Je tâcherai de garder des contacts amicaux et professionnels avec votre service, qui m'a beaucoup appris.

- **Chirurgie Viscérale et Digestive à la Timone** : au Pr PIRRO pour la confiance que vous m'accordez sur les interventions, sur votre formation toujours très pointue en anatomie au cours des CHIP. Je vous remercie une nouvelle fois pour la confiance que vous m'accorderez pour les 6 prochains mois. Au Dr MEGE, le pilier du service, présente matin, milieu de matinée, midi, milieu d'après-midi, fin d'après-midi, soir, nuit puis on recommence. Merci à ta bienveillance et à ton dévouement hors du commun pour les internes et ce service. Tu n'étais pas obligé de m'aider comme tu l'as fait sur cette thèse. Je t'en suis extrêmement reconnaissant. Au Dr LE HUU NHO, le calme incarné, toujours là, toujours modéré et mesuré. Au Dr AUBERT, la pile électrique, qu'on entend à 3 km arriver avec les sabots dorés ! Merci pour tes conseils toujours avisés, ton dévouement pour nous aider dans nos tâches. A ton carnet d'adresse et de n° de téléphone incroooyable qui nous sort de beaucoup d'emmerdes. Au Dr PUJA, très heureux de pouvoir discuter hépato avec toi, parler de la vie, de la limitation thérapeutique et tes bons conseils pour bien positionner une stomie ! A Nico, Aline, Seuxy-Seux' et Du Castoch' pour leur sympathie, leur dévouement pour la T'chimone !

Alors bon..J'aurai pu anticiper... comme pour l'ensemble de mes présentations pendant mon internat, comme pour ma thèse, mais... j'ai préféré commencer à écrire ces remerciements quelques heures avant l'impression. Ne m'en voulez pas, je compléterai de vive voix !

### **À mes co-internes :**

- Hôpital Nord - Hôpital fort : Matthieu pour avoir joué le rôle de grand frère, Charaboul' toujours en DU comme les gynécos et que je recroiserai volontiers à l'IPC, Quentin dit la band', ta blague de cacher le plateau restera comme un modèle d'argumentaire, la niz' qui est arrivé dans ce choix sans enfant et reparti avec 3 gamins

- A Ste Anne : Samir a prouvé qu'un orthopédiste pouvait gérer le viscéral et le vasculaire thoracique, Alex, Lilian, Florent et à nos soutiens de taille Dr Ketchup et PMV.

- A l'IPC n°1 – l'époque des glands : Mika l'intellectuel, Suzanne notre bordelaise, la bugn' et MS venues de leur contrée et avec qui j'ai toujours secrètement l'espoir de le manger ce rat mort, Seux' premier épisode ; Et Rouy, si je pouvais avoir ne serait-ce qu'un dixième de ton talent au dessin et d'arrêter de faire des bonhommes en baton.

- A la Timone : Seux' le retour, MC et Adel qui ont fait mon éducation sociétale, Maeva qui a fait la sienne également

- A l'IPC : Seux' le retour du retour et l'équipe de brésiliens Victorinho, Jacquinho, Xazob', grands joueurs de tennis et de squash devant l'éternel Dominique qui je l'espère tu te plais dans ton nouveau métier de bucheron/élaguer/charpentier/éleveur de marmottes

- A l'équipe de vasculaire : Remi, Hamad et Hélo, aux biscottes qu'on a maudite à 17h40, aux 6 mois à découvrir des patients de plus en plus raccourci dans les lits

- Au master 2 : Loucine et la TZ-team', Marie Loup et la kinésiologie , Martin et la politique nuit et jour, Celia dit la rigueur, Mauro dit un peu moins la rigueur, Manon et cette passion de créer du milieu, Chloé et l'attente des bourses, interminable, Alexane et le cryostat et Julien et l'organisation de tous les évènements possible et imaginables au CRCM

- A l'équipe lyonnaise : A Paulo' l'urologue le plus impliqué carcinose que je connaisse, Mathias toujours dans les bons coups, la Pellach' (« Tu sais pas quoi', faut qu'jte raconte ! »), Lison l'enfant qui vivait sa meilleure vie, à Marinette qui a bien souffert de notre lourdeur, A momo, la petite petite de ce stage, à ta gentillesse (ô ça c'est cool !), Alex' hâte de te revoir sur Marseille, Basile et son harem !

- A la Timone : retour entre nous : A Victor, Clo, Anais, Azadeh, Alice et Ines (et sans oublier Giorgio petit ange parti trop vite), merci pour ce dernier choix, votre patience et votre compréhension pour me libérer un peu du temps ! ce fut une belle journée !

A mes deux plus fidèles co-PACES, co-externes, co-internes, sûrement co-chef, présents au quotidien, dans les bons comme dans les mauvais moments depuis de si longues années : le café et les corticoïdes. Merci pour tout. Ne changez rien

### **A mes amis,**

- Les très anciens : Alix, Tom, Nicolas : loin des yeux mais près du cœur ! toujours.

- Les très associatifs : à l'association, l'AEM2 13-14, qui restera toujours gravée dans mon cœur : Cécile C mon acolyte de décision, c'est quand que tu reviens ?! Manon DM dit la pince..tu le sortais pas facilement le fric.. Cécile L et tes histoires de cœur, Leslie et ta nouvelle passion chocolat, Théo toujours patient, toujours présent, toujours à l'écoute (j'ai l'impression que je dis la même chose pour tous les psychiatres, à croire que vous aviez bien choisi), Matthieu passion cocktail, passion camping-car et passion BBQ, la base ! Nonow', à nos débuts avec Ju', y a pas à dire, c'était la meilleure période, Sarah et ta recherche incessante d'explications 'Et pourquoi tu dis ça ? Ah oui ?', ta rigueur intellectuelle et ton engagement

JB, 3 places quand même, ça compte quand même dans une vie.. On s'est rencontré, on s'est plus quitté et pourtant ça avait mal commencé.. Avec ta particule et ton style aixois.. Et pourtant. On peut parler de tout, de boulot évidemment, de conneries, d'amour, de cœur, de sport et après quand on te fait boire.. Sky is the limit. Reviens vite après ton escapade niçoise. On a besoin de toi ici.

Vincent, les déguisements, la dagsbier, la danse mais surtout ta fidélité en amitié, les voyages en Dordogne, tranquille, la pétanque , les boules, le pinard, le coucher de soleil, les soirées BBQ, . La vie va reprendre son cours désormais, hâte qu'on retrouve des moments ! Il est grand temps

Raph', on compte les jours avant que vous reveniez, avec Constance, histoire qu'on reprenne cette vie qu'on a laissé après la D4. Ces soirées jeux, ces soirées bières, tes gadgets achetés pour pas grand-chose, mais quand même un peu. Tout ça me manque, plus qu'un an et les îles nous rendent notre ami !

Oliv' : je peux pas dire la même chose que pour raph'.. avec toi on sait quand tu commences mais jamais quand tu finis.. Ca te dirait pas de rentrer sur Marseille aussi, on a des nuits de trivial, de Risk à rattraper, des histoires rocambolesques à raconter, des pages Wikipédia à explorer !

Marie : peut-être que toi aussi, après avoir finalement fait l'tour du monde, ce qu'on veut c'est être à la maison. Alors... pas vraiment Sollies Pont, ça personne ne veut ! mais vous pouvez peut-être envisager de vous rapprocher. Méfiez-vous de l'alsace et la lorraine, ils n'hésiteront pas à passer de l'autre côté. Et puis on a une historiographie de Napoléon à faire avec Quentin 2.

- **Les très idiots**, aux 15 merdes, rejets de l'humanité, envoyés de Satan : Je préviens que je ne réitérerai pas une

Jacquinho le S, rire et boulot te caractérise si bien, je ne compte pas les heures qu'on a passé à rire, à t'engueuler car t'es qu'un porc, et à travailler ; J'ai hate de ces années qu'on va continuer à passer ensemble enculo', à l'IPC, en dehors, à te rouster fiston à FIFA.

Tich', t'as vu la lumière en 2012, t'es rentré et tu l'as plus jamais quitté, jusqu'à où ? un bureau à côté de la salle du conseil ? un grand bâtiment au bord du vieux port ? un bâtiment du 18<sup>ème</sup> à Paris ? tu vas t'arrêter de si tôt. Ta passation m'a fait mal, j'en ai encore les stigmates mais c'était bon. On recommence ?

Jo', le plus vieux de la bande, soi-disant le plus mature. Tu nous a guidé, mis sur le chemin. Bravo ! Maintenant on est tous avec des externes ! A tes avis gériatriques données en pré mortem 'mais tu ne penses pas que vous avez appelé un peu tard non ?' O Joris ? C'est pas Joris là ?!

Kiwi, le mâle alpha du groupe. Tu avais tout pour faire une grande carrière de l'autre côté du champ, à Marseille avec tes frères. T'as merdé ! T'as préféré partir sur Nice à te taper des plus vieilles. Tu nous manques putain. A nos sous colles, nos soirées ! Finalement, tu l'as peut-être pas volé ta pinte ! ô Joriiiiii

Cro', je pense que si j'en suis là, si j'ai tenu en D4, c'est grâce à toi. T'es une inspiration, un mec de 40 ans, faisant fonction d'interne, faisant fonction de PU-PH, faisant fonction de tout. Devenir psychiatre t'aura pris 18 ans. T'as bien mérité la retraite ! Une bonne pattelectomie bilatérale !



Evan, c'est peut-être toi le plus normal de la bande en fait. Mise à part ton côté prédateur de P2, D1, D2, [...] policière, retraitée.. franchement t'es plutôt sain comme mec. T'as toujours été présent dans les bons comme les mauvais. Merci !

Maxence, à c'qu'on sache ( ! ) t'es toujours notre argument de dernier recours ! « Mais putain, tu sais ce que Maxence .. voila quoi .. quand même ! Donc..euh..voila !'' Rien que pour ça merci !

Hugo, l'homme stable/stabilisé...de 5h du matin à 7h du mat', après 50 consult, une heure de muscu, des lunettes faites pour Viannot, deux matchs de squash, un de tennis, un date, deux dates, trois parfois, un nouveau match de tennis, 3 pintes dans la gueule, trois dragues de serveuses avec la technique de je parle à la moche pour baiser la belle.. et ça tous les jours de l'année. Chapeau l'artiste

Remy, en fait c'est peut-être toi le plus normal en fin de compte. Vie posée, femme de son âge, travail classe, cocktails au top, habite dans une belle ville, bel appart, concours gagné à cognac. C'est toi l'élite du groupe ! Sois en fier

Jeff, tu es probablement l'homme qui m'a le plus touché ! Tâche de garder cette place sur la première marche !

Vous êtes des bordilles, des truands, des bachibouzouk mais vous êtes des seigneurs !

- Et tous les autres, non pas moins très importants, tous anciens, tous un peu associatifs et tous un peu idiot, à leur manière : Caro, on n'a pas la même vie, la psychiatrie et la chirurgie ce n'est quand même pas la même chose et pourtant ça fonctionne ! A Lise, toujours de bons conseils, présentes dans les moments de doute, tu as choisi la bonne voie (encore désolé pour le bras) !

Et à tous ce que j'ai rencontré, croisé, évolué sur un bout de chemin de ses études dont la thèse en est l'aboutissement : Georges, Momo, Ahmed, Julie L, Jordan, Magali, Aux référents du syndicat, Renaud, NPB, Ryad, Stan, Marc, Marine, Jordan, Marie-Lou, Camille, Léa, Kevin, Théo, David, Claire, Florian, Guizmo, Stephen, Romain, Valentin, Arthur..

## **À ma famille,**

- **A mes parents** : Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous qui avez su me donner le cadre aimant, bienveillant, prônant et indispensable à mon épanouissement personnel et

professionnel. Cette fierté que je voyais dans vos yeux m'a aidé à continuer, ne rien lâcher. Je tacherai à venir plus souvent et à répondre un peu plus aux messages ! Je vous aime.

- **A mes grands-parents : Pépé** pour m'avoir toujours prôné la valeur du travail, la valeur de curiosité et d'avoir ta porte toujours grande ouverte, **Mamie** pour ta gentillesse, ta bienveillance à l'excès et le culte que tu me portes et ta disponibilité envers moi et également pour mon anti-astrologie qui m'a probablement un peu poussé vers la science. Mémé, Papi, de là-haut, que je puisse vous rendre fier, un tant soit peu.

- **A mes beaux-parents, Michel & Michelle** : pour leur présence, leur soutien, leur compréhension de mes arrivées tardives, en coup-de-vent, leur intermédiaire quand ça faisait quand même un peu trop longtemps que je ne donnais de nouvelles. Merci

- **A mes sœurs, leur maris/conjoints et nièces Betty/Remy/Kiara/Eline, Julie/Lihana, Cassandra/Cyril et Jade/Enzo**: pour leur patience, pour leur compréhension et m'accorder leur excuse d'avoir raté tant de repas de famille, j'espère qu'à l'avenir, le temps me sera accordé de venir bien plus régulièrement !

- **A Lara, Morgan et Iris** : promis je serai plus présent. On n'est pas tous les jours parrain ! Mauricette et Serge, pour votre gentillesse à mon égard, depuis toujours.

- **A Tatie, Jérôme, Lauriane et Cassien**

et à l'ensemble de mes cousins, grands oncles, tantes que je vois bien trop rarement.

**A Marie**, pour le courage dont tu fais preuve, tes longues soirées d'attente pendant que je suis, dors, traîne à l'hôpital, aux 6 mois de Lyon à distance, à ses périodes professionnelles compliquées mais qui, finalement, ne font que renforcer ce qu'on construit, les projets personnels et professionnels, nombreux et à long terme. Ta persévérance, la rigueur que tu t'appliques à toi-même m'inspire au quotidien. Ton soutien n'a pas d'égal. Toujours..

# TABLE DES MATIERES

## Remerciements

Résumé anglais / français	2
<b>I. Introduction</b>	<b>4</b>
<b>II. Patients et méthodes</b>	<b>5</b>
A. Population d'étude	5
B. CRS et CHIP	6
C. Réponse au traitement	6
D. Prise en charge oncologique	6
E. Critères de jugement	7
F. Analyses statistiques	7
<b>III. Résultats</b>	<b>9</b>
A. Avant appariement	9
1. <i>Caractéristiques des patients</i>	9
2. <i>Survies brutes – Impact du taux de mucine</i>	9
B. Après appariement par score de propension	10
1. <i>Caractéristiques des patients et morbi-mortalité post-opératoire</i>	10
2. <i>Résultats à long terme</i>	10
2.a Impact du taux de mucine	10
2.b Analyses multivariées	11
2.c Analyses complémentaires	12
<b>IV. Discussion</b>	<b>13</b>
<b>V. Conclusion</b>	<b>19</b>
<b>VI. Bibliographie</b>	<b>20</b>
<b>VII. Tableaux et Figures</b>	<b>26</b>

## ABSTRACT

**Context:** A complete cytoreductive surgery (CRS) ± hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) offers the best long-term outcomes for colorectal peritoneal metastasis (CRPM) patients. Patients' selection strategy for this invasive treatment lacks clarity regarding the mucinous subtype. Due to mucins properties, mucinous adenocarcinoma have pejorative features at diagnosis (Higher T/N-stage, rate of signet-ring cells (SRC), RAS/RAF mutations rates, dMMR status, peritoneal cancer index (PCI) and chemoresistant profile). Though, the impact of mucin component on resectable CRPM postoperative outcomes was studied.

**Objective:** To identify the impact of mucinous component on CRPM patients treated with CRS±HIPEC.

**Patients and methods:** Overall, 559 CRPM patients, treated between 2007-2020 in curative-intent, were included. A bicentric prospective database was retrospectively analyzed. After adjustment by propensity matching score on main prognosis factors, 216 non-mucinous adenocarcinoma (NMC) and 216 mucinous adenocarcinoma (MAC) were compared. The MAC group was divided into majoritarianMAC (maMAC, >50% of mucinous cells) and minoritarian MAC (miMAC, < 50%)

**Results:** After adjustment, the groups were similar, except a higher PCI in the MAC group (9 vs 7;  $P<0.001$ ). The morphologic and pathologic responses to preoperative chemotherapy were significantly decreased in the MAC group. Although, median survival before adjustment was lower in the MAC group (57 vs 41 months;  $P=0.008$ ), after adjustment, the presence of mucin was not an independent bad prognosis factor ( $P=0.42$ ), either for maMAC (wHR1.14 ; 0.86-1.50 ;  $P=0.369$ ) or miMAC (wHR1.23 ; 0.88-1.70 ;  $P=0.222$ ). The recurrence-free survival was not impacted by any mucin component. Presence of SRC and PCI > 15 were independently associated with a worse survival (wHR1.95; 1.28-2.97 ;  $P=0.002$  and wHR2.84 ; 2.10-2.84 ;  $P<0.001$ , respectively). The groups did not differ regarding 90-day major complications rate and mortality (57% vs 52%;  $P=0.29$  et 2.8% vs 1.9% ;  $P=0.52$ , respectively).

**Conclusion:** The mucinous character of CRPM leads to more advanced disease at diagnosis. However, the presence of mucin did not significantly impact overall survival, in contrast to the PCI score and the presence of SRC.

**Key words:** Peritoneal metastasis, Colorectal Cancer, Mucin, Cytoreductive surgery, Survival

## RÉSUMÉ

**Contexte :** La chirurgie de cytoréduction (CRS) complète ± Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) offre les meilleurs résultats à long terme pour les patients atteints de métastases péritonéales d'origine colorectale (MPCCR). La stratégie de sélection des patients pour ce traitement manque de clarté, notamment en ce qui concerne le sous-type mucineux. Du fait des propriétés des mucines, les adénocarcinomes mucineux présentent, au diagnostic, des caractéristiques péjoratives (stade TNM et *Peritoneal Cancer Index* (PCI) plus avancés, cellules en bague à chaton (SRC), mutations RAS/RAF et statut MSI plus fréquents, chimiorésistance). De ce fait, nous avons évalué l'impact de la composante mucineuse sur les résultats post-opératoire des MPCCR résécables.

**Objectif :** Déterminer l'impact d'une composante mucineuse dans les MPCCR traitées en intention curative par CRS complète ± CHIP.

**Patients et méthodes :** Au total, 559 patients atteints de MPCCR traités en intention curative entre 2007 et 2020 ont été inclus. Une base de données prospective, bi-centrique a été analysé rétrospectivement. Après appariement par un score de propension sur les principaux facteurs pronostiques, 216 adénocarcinomes non mucineux (NMC) et 216 adénocarcinomes mucineux (MAC) ont été comparés. Le groupe MAC a été divisé en composante mucineuse majoritaire (maMAC, >50% de cellules mucineuses) ou minoritaire (miMAC, < 50%).

**Résultats :** Après appariement, les groupes étaient comparables hormis pour le PCI médian, plus élevé dans le groupe MAC (9 vs 7 ;  $P < 0,001$ ). Les réponses morphologiques et histologiques à la chimiothérapie préopératoire étaient significativement diminuées dans le groupe MAC. Bien que la médiane de survie avant appariement soit plus faible dans le groupe MAC (57 vs 41 mois ;  $P = 0,008$ ), la présence de mucine n'était pas un facteur indépendant de mauvais pronostic après appariement ( $P = 0,42$ ), que ce soit dans le groupe maMAC (wHR1,14 ; 0,86-1,50 ;  $P = 0,369$ ) ou miMAC (wHR1,23 ; 0,88-1,70 ;  $P = 0,222$ ). La survie sans récurrence n'était pas impactée par la présence de mucine. La présence de SRC et un score PCI >15 étaient significativement associés à une moins bonne survie (wHR1,95 ; 1,28-2,97 ;  $P = 0,002$  et wHR2,84 ; 2,10-2,84 ;  $P < 0,001$  ; respectivement). Aucune différence de morbi-mortalité à 90 jours n'était retrouvée (57% vs 52% ;  $P = 0,29$  et 2,8% vs 1,9% ;  $P = 0,52$  ; respectivement)

**Conclusion :** Le caractère mucineux des MPCCR détermine, au diagnostic, des formes plus avancées de la maladie. Néanmoins, la présence de mucine n'influence pas de manière significative la survie globale contrairement au score PCI et à la présence de SRC.

**Mots-clés :** Métastases péritonéales, Cancer colorectal, Mucine, Chirurgie de cytoréduction, Survie.

## **I. Introduction**

Le cancer colorectal (CCR) est la troisième cause de décès dans le monde (1). Parmi les CCR, 10 à 15% développeront des métastases péritonéales (MP) synchrones ou métachrones, qui seront le seul site métastatique dans 30 à 50% des cas (2). Les MP sont significativement associées à un moins bon pronostic que les métastases extra-péritonéales (3,4). Chez des patients sélectionnés, les meilleurs résultats oncologiques sont obtenus par une approche agressive combinant une chimiothérapie péri-opératoire et une chirurgie de cytoréduction complète (CRS) avec ou sans Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) offrant une médiane de survie atteignant 41 mois (5–8). En cas de maladie péritonéale limitée, la guérison est possible (9,10). L'extension de la maladie péritonéale et la taille du reliquat tumoral après cytoréduction sont les facteurs pronostics les plus déterminants (11,12).

L'épithélium colorectal est protégé par une barrière muqueuse composée de mucines correspondant à des glycoprotéines transmembranaires ou sécrétées. Ces mucines participent à l'homéostasie tissulaire, mais leur rôle dans la carcinogénèse et la chimiorésistance est largement reconnu (13,14). De fait, 10 à 15% des CCR sont des adénocarcinomes mucineux (15), définis par la présence de mucine extra-cellulaire représentant plus de 50% du volume tumoral (16). De plus, 1 % des CCR présentent de la mucine intra-cellulaire définissant, lorsque ces cellules occupent plus de 50% du volume tumoral, les carcinomes à cellules en bague à chaton (SRC) (15,16). Les adénocarcinomes mucineux, comportant plus fréquemment des SRC, définissent un sous-type clinico-pathologique spécifique, de par le jeune âge des patients au diagnostic, la localisation colique droite préférentielle, un stade plus avancé au diagnostic, des taux de mutations RAS/RAF et d'instabilité micro-satellitaire plus élevés, un tropisme péritonéal prépondérant et une chimio-sensibilité diminuée (15,17–19). Cependant, l'impact du caractère mucineux dans la prise en charge des CCR est incertain. Pour les tumeurs coliques localisées opérées, le pronostic, à stade TNM égal, semble similaire (20,21). Pour les adénocarcinomes mucineux métastatiques, la chimiorésistance semble péjorer le pronostic, en comparaison avec les adénocarcinomes non-mucineux, mais les données de la littérature concernent des populations très hétérogènes (22–24). De plus, l'impact d'une composante mucineuse minoritaire (< 50%) n'est pas établi. En revanche, les SRC sont significativement associés à des pronostics plus sombres (25,26).

Actuellement, la stratégie curative des MP de CCR, centrée sur la CRS±CHIP, est déterminée sans prendre en considération le sous-type histologique de la tumeur primitive (27,28).

L'objectif de notre étude était donc d'analyser les résultats à court et long terme des CCR mucineux avec MP traités par CRS complète, à travers une large cohorte rétrospective bicentrique française.

## **II. Patients et Méthodes**

### **A. Population d'étude**

Les bases de données de deux centres français de référence (Hôpital Lyon Sud et Institut Paoli Calmettes à Marseille), membres du groupe BIG-RENAPE (Réseau national français pour le traitement des maladies primaires et secondaires digestives du péritoine), ont été analysé rétrospectivement pour les besoins de l'étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : première CRS complète (« completeness of cytoreduction score (CC-score) » côté à 0 ou 1 correspondant à une maladie résiduelle inférieure à 2,5mm) réalisée entre janvier 2007 et décembre 2020, avec ou sans CHIP, pour des MP synchrones ou métachrones d'un CCR prouvées histologiquement.

Les critères d'exclusion étaient un adénocarcinome appendiculaire, une maladie métastatique non résécable, l'absence de MP (Peritoneal Cancer Index (PCI) à 0), cytoréduction incomplète (CC-score côté à 2 ou 3), tout antécédent de CRS avant 2007. Les métastases extra-péritonéales n'étaient pas un critère d'exclusion si elles étaient traitées durant la même séquence que la CRS. Les données histopathologiques de la tumeur primitive étaient examinées de façon à diviser la population de l'étude en deux groupes suivant certaines des caractéristiques de la tumeur primitive : les adénocarcinomes non mucineux (NMC) et les adénocarcinomes mucineux (MAC), eux-mêmes sous-divisés en fonction du taux de mucine : maMAC si la mucine était majoritaire (>50% du volume tumoral), miMAC si la mucine était minoritaire (<50%). Dans chaque groupe, les tumeurs présentant des SRC étaient identifiées et analysées de manière indépendante.

Les données sur le statut mutationnel RAS/BRAF et l'instabilité micro satellitaire étaient collectées, tout comme les données relatives au traitement oncologique du patient.

Cette étude a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki. Tous les patients avaient donné leur accord pour l'enregistrement de leurs données sur la banque locale officielle ainsi qu'un accord écrit ou verbal quant à l'exploitation de ces données.

## **B. CRS et CHIP**

La procédure de CRS démarrait par une laparotomie exploratrice pour évaluer le volume et l'extension de la maladie péritonéale en utilisant le score PCI (29) (**Figure 1**), et rechercher des critères d'irrésécabilité. Ensuite, la résection de la tumeur primitive était réalisée quand cela était nécessaire, associée à l'exérèse de l'ensemble des lésions macroscopiques de carcinose péritonéale selon les techniques de péritonectomies (30) et de résections des organes envahis. Le caractère complet de la CRS était évalué par le CC-score (29) (**Figure 2**). La CHIP était réalisée après la CRS, en utilisant soit la technique à ventre fermé (Lyon) soit la technique à ventre ouvert (Marseille). Les molécules de chimiothérapie péritonéale étaient la mitomycine C, l'oxaliplatine, le cisplatine ou l'irinotecan, en monothérapie ou en doublet, chauffées à 42°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ), pendant 30 à 90 minutes. Certains patients n'ont pas reçu de CHIP en raison de leur randomisation dans le bras contrôle de l'essai PRODIGE-7 (2008-2014)(8) ou parce que la chirurgie était considérée trop complexe. Les événements post-opératoires sont classés selon la « National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0) » (31) ; définissant les complications majeures par les grades III et IV.

## **C. Réponse au traitement**

La réponse morphologique à la chimiothérapie systémique pré-opératoire était évaluée selon les critères RECIST (« Response Evaluation Criteria in Solid Tumors »)(32) par des radiologues experts. La réponse histologique était évaluée en utilisant le score PRGS (« Peritoneal Regression Grading score »)(33).

## **D. Prise en charge oncologique**

Les principales décisions thérapeutiques étaient prises lors des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP), en accord avec les recommandations françaises. Concernant la chimiothérapie péri-opératoire, des doublets ou des triplets de chimiothérapie



étaient utilisés (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX), en combinaison ou non avec des agents biologiques (anti-VEGF ou anti-EGFR selon le statut mutationnel), au choix de l'oncologue référent.

Le suivi oncologique était réalisé selon les recommandations françaises (examen clinique, scanner et dosage des marqueurs tumoraux). La récurrence était définie par la survenue de métastases et classée comme suit : récurrence péritonéale isolée, récurrence extra-péritonéale isolée (incluant la récurrence ganglionnaire), et récurrence diffuse en cas de récurrence péritonéale et extra-péritonéale.

### **E. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie par la durée entre la date de CRS±CHIP et le décès ou la perte du suivi. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans récurrence (SSR), le site de récurrence, la réponse histologique au traitement néoadjuvant et la morbi-mortalité à 90 jours.

### **F. Analyses statistiques**

Nous avons construit un diagramme causal : Graphique Acyclique Direct (DAG) qui représentait les hypothèses causales sur un ensemble de variables d'intérêt (**Figure 3**). Outre le fait qu'il s'agissait d'un moyen utile de conceptualiser le problème sur lequel nous travaillions (facteurs prédictifs de survie), cela nous a également permis de nous appuyer sur les liens de causalité illustrés par les chemins causaux graphiques et les corrélations statistiques conduisant à minimiser les éventuels biais.

Le test t de Student a été utilisé comme test paramétrique pour les variables continues, et le test de McNemar comme test non paramétrique pour les variables catégorielles. Le test de Fisher exact a été utilisé pour les comparaisons au sein des groupes. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé comme test non paramétrique pour les comparaisons entre variables indépendantes sans distribution Gaussienne ni hypothèse d'égalité de variance. Des analyses de survie univariées et multivariées avec régression par le modèle de Cox ont été réalisées. La gestion des données manquantes par imputation n'a pas été nécessaire étant donné le taux élevé d'exhaustivité des données pour les variables d'intérêt. Le taux de survie globale ajusté a été évalué en fonction du taux de la composante mucineuse, de la présence de SRC ou non et des sous-groupes de PCI.

Afin de prendre en compte les biais de sélection et les facteurs de confusion potentiels entre les groupes comparés, nous avons effectué un score de propension pondéré, pour ajuster les différences dans les caractéristiques initiales des patients classées en fonction de la composante mucineuse au sein de la tumeur primitive. Un score de propension pour chaque patient a été calculé avec la méthode de Mahalanobis, comme la probabilité prédite de survie à partir d'une régression logistique multivariable incluant les principaux facteurs de confusion associés à la survie retrouvés dans la littérature : âge, score ASA, moment de survenue des MP (synchrone ou métachrone), score PCI, CC-score, période de CRS et chimiothérapie préopératoire. Le modèle de propension a été généré en utilisant l'approche de pondération de la probabilité inverse du traitement (IPTW) pour l'analyse de la survie globale. Chaque patient a été pondéré par la probabilité inverse d'être exposé ou non au composant mucineux dans le but d'équilibrer les caractéristiques observables. Une régression logistique IPTW a été effectuée pour évaluer le site de récurrence et la morbi-mortalité postopératoire. La validité du modèle IPTW a été vérifiée par des analyses de sensibilité comprenant des ajustements univariés et multivariés sur les variables du score et par un processus de "trimming".

Les critères de jugement centrés sur la survie ont été définis comme le temps écoulé entre la CRS et le décès, toutes causes confondues (Survie Globale, SG), ou entre la CRS et la récurrence radiologique (Survie Sans Récurrence, SSR). Les Hazard Ratios (HR) pondérés pour le taux de mucine, la présence de SRC et les sous-groupes de PCI, ainsi que les facteurs de confusion ont été estimés avec un intervalle de confiance à 95% (95% CI) par le biais d'un modèle multivarié de régression de Cox. L'hypothèse de la proportionnalité des risques dans le temps a été confirmée pour le modèle sélectionné. Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et comparés à l'aide du test log-rank. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel RStudio (RStudio: Integrated Development for R. PBC, Boston, MA, 2020). Le seuil de significativité était établi à  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

#### A. Avant appariement

##### 1. *Caractéristiques des patients*

Pendant la période d'inclusion, 718 patients avec MP CCR ont été identifiés. Parmi eux, après application des critères de sélection, 559 ont été inclus dans l'analyse : 343 dans le groupe NMC et 216 dans le groupe MAC. A noter que parmi les 83 patients exclus pour cytoréduction incomplète, 37 avaient une tumeur primitive contenant de la mucine (45%). (**Figure 4**).

Le **tableau 1** présente les caractéristiques clinico-pathologiques avant appariement. Celles-ci étaient majoritairement comparables entre les deux groupes, avec notamment une proportion similaire de MP synchrones. Les patients du groupe MAC avaient un score PCI médian plus élevé (9 vs 5;  $P < 0,001$ ), contenaient plus fréquemment des SRC (12% vs 1,2%;  $P < 0,001$ ), présentaient moins de métastases extra-péritonéales (33% vs 47%,  $P = 0,009$ ) et étaient plus fréquemment KRAS mutés (55% vs 43%;  $P = 0,012$ ), BRAF mutés (16% vs 7,5%;  $P = 0,006$ ) et avec un phénotype MSI (13% vs 4,1%;  $P < 0,001$ ) par rapport au groupe NMC.

##### 2. *Survies brutes – Impact du taux de mucine*

Avant appariement, la médiane de SG était significativement supérieure dans le groupe NMC en comparaison au groupe MAC (57 vs 41 mois; HR, 1,35; 95% IC, 1,08–1,69;  $P = 0,008$ ). En analysant les deux sous-groupes, miMAC et maMAC, cette différence de SG reste significative avec des médianes de 37 mois pour le sous-groupe miMAC (HR, 1,42; 95%IC 1,04–1,95;  $P = 0,027$ ) et de 46 mois pour le sous-groupe maMAC (HR, 1,31; 95%IC 1,01-1,70;  $P = 0,038$ ). (**Figure 5A**). Les taux de SG à 1, 3 et 5ans étaient, respectivement, de 89%, 67% et 47% pour le groupe NMC; 80%, 50% et 36% pour le groupe miMAC; et 87%, 58% et 43% dans le groupe maMAC.

De manière similaire, la médiane de SSR était significativement supérieure dans le groupe NMC par rapport aux deux sous-groupes MAC, notamment dans le sous-groupe miMAC: 13 mois pour les NMC, 11 mois (HR, 1,23; 95IC, 0,98-1,55;  $P = 0,069$ ) pour les maMAC et 9 mois (HR, 1,41; 95%IC 1,06-1,86;  $P = 0,017$ ) pour les miMAC. (**Figure 5B**). Les taux de SSR à 1, 3 et 5ans étaient, respectivement, de 52%, 25% et 23% pour le groupe NMC; 39%, 15% et 13% pour le sous-groupe miMAC; et 46%, 18% et 14% dans le sous-groupe maMAC.

## **B. Après appariement par score de propension**

### ***1. Caractéristiques des patients et morbi-mortalité post-opératoire***

Après appariement 1 : 1, 432 patients ont été sélectionnés, avec 216 patients inclus dans chaque groupe. **La figure 6** décrit la distribution entre les différents groupes et sous-groupes. Les caractéristiques clinico-pathologiques des deux groupes et des deux sous-groupes au sein des MAC (miMAC et maMAC) sont résumés dans le **tableau 2**. L'appariement par score de propension a utilisé les variables âge, score ASA, moment de survenue des MP (synchrone ou métachrone), score PCI, CC-score, période de la CRS et chimiothérapie préopératoire, permettant d'obtenir des groupes comparables. Seuls le score PCI médian (9 vs 7 ;  $P < 0,001$ ), la proportion de patient avec SRC (12 vs 1,9% ;  $P < 0,001$ ), le taux de mutations KRAS ( $P = 0,012$ ) et de phénotype MSI ( $P = 0,002$ ) restaient plus élevés dans le groupe MAC par rapport au groupe NMC. Inversement, il existait une tendance non significative vers une moindre fréquence de métastases extra-péritonéales dans le groupe MAC par rapport au groupe NMC (33% vs 42% ;  $P = 0,068$ ).

Le sous-type histologique n'avait pas d'impact sur les résultats per- et post-opératoires (**Tableau 2**). La durée moyenne de CRS ( $P = 0,72$ ), le nombre médian d'organes réséqués ( $P = 0,73$ ) et la durée moyenne d'hospitalisation ( $P = 0,92$ ) étaient similaires entre les deux groupes. Le taux de morbidité post-opératoire à 90 jours ne différait pas entre les groupes (57% vs 52% ;  $P = 0,29$ ). La mortalité à 90 jours était de 2,3% pour la cohorte globale, sans différence significative entre les groupes NMC et MAC.

### ***2. Résultats à long terme***

Le suivi médian était de 37 mois (23 - 66 mois) dans le groupe NMC et de 32 mois (20 - 60 mois) dans le groupe MAC. Au total, 125 patients (58%) dans le groupe NMC et 134 (62%) dans le groupe MAC sont décédés au terme du suivi.

#### ***2.a Impact du taux de mucine***

Après appariement, la SG était similaire entre les groupes NMC, miMAC et maMAC avec une médiane de 51 mois, 37 mois (wHR, 1,23 ; 95%IC 0,88-1,70 ;  $P = 0,222$ ) et 46 mois (wHR, 1,14 ; 95%IC 0,86-1,50 ;  $P = 0,369$ ), respectivement (**Figure 7A**). Les taux de SG à 1, 3 et 5ans

étaient, de 87%, 61% et 43% pour le groupe NMC ; 79%, 50% et 36% pour le groupe miMAC; et 87%, 57% et 43% pour le groupe maMAC.

La SSR n'était pas différente entre les groupes NMC, miMAC et maMAC avec une médiane de 12 mois, 9 mois (wHR, 1,25 ; 95%IC 0,93-1,67 ;  $P=0,141$ ) et 11 mois (wHR, 1,09 ; 95%IC 0,86-1,40 ;  $P=0,466$ ), respectivement. (**Figure 7B**). Les taux de SSR à 1, 3 et 5ans étaient de 48%, 21% et 20% pour le groupe NMC ; 39%, 15% et 13% pour le groupe miMAC; et 46%, 18% et 14% pour le groupe maMAC.

Concernant les sites de récurrences (**Figure 8**), les patients des sous-groupes miMAC et maMAC présentaient plus fréquemment des récurrences péritonéales que les patients du groupe NMC : 26% et 39% *versus* 19%, respectivement ( $P<0,001$ ).

La réponse à la chimiothérapie pré-opératoire est rapportée dans le **tableau 2** : les patients du groupe NMC étaient associés à des taux plus élevés de réponse morphologique objective selon RECIST (63% *vs* 43% ;  $P=0,002$ ) et de réponse complète sur l'analyse histologique (31% *vs* 20% ;  $P=0,046$ ) que ceux du groupe MAC.

### ***2.b Analyses multivariées***

Après analyse multivariée (**Tableau 3**) un PCI > 11 (wHR, 2,84 ; 95%IC 2,10-3,83 ;  $P<0,001$ ) et la présence de SRC (wHR, 2,31 ; 95%IC 1,47-3,61 ;  $P<0,001$ ) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la SG. Inversement, l'administration de chimiothérapie systémique en situation adjuvante était un facteur protecteur indépendant pour la SG (wHR, 0,58 ; 95%IC 0,44-0,76 ;  $P<0,001$ ). La présence de mucine n'était pas identifiée comme facteur indépendant de mauvais pronostic pour la SG, que ce soit pour le sous-groupe miMAC (wHR, 1,09 ; 95%IC 0,78-1,53 ;  $P = 0,613$ ) ou pour le sous-groupe maMAC (wHR, 0,81 ; 95%IC 0,60-1,10 ;  $P=0,174$ ).

Desrésultats similaires étaient observés après analyse multivariée pour l'étude de la SSR (**Tableau 4**). Un PCI > 11 était le seul facteur indépendant de mauvais pronostic (wHR, 2,13 ; 95%IC 1,61-2,82 ;  $P<0,001$ ) et, l'administration de chimiothérapie adjuvante était un facteur protecteur (wHR, 0,51 ; 95%IC 0,72-1,47 ;  $P<0,001$ ). De même, la présence de mucine n'avait pas d'impact sur la SSR.

## 2.c Analyses complémentaires

### Impact du PCI

L'analyse comparative de l'impact de la composante de mucine et du niveau de PCI révèle que seul le PCI est déterminant pour la SG et la SSR telles que le montre les courbes de survie des **Figure 9** et **Figure 10**.

De manière annexe, une analyse complémentaire centrée sur les PCI supérieurs à 20 a été réalisée. Il y avait 14 patients avec un PCI médian à 22 (20-26) dans le groupe NMC et 36 patients avec un PCI médian à 24 (20-35) dans le groupe MAC (PCI médian de 25 (20-32) pour le sous-groupe miMAC et 24 (20-35) pour le sous-groupe maMAC). La médiane de SG pour les NMC, miMAC et maMAC était respectivement de 19, 17 et 19 mois ( $P=0,95$ ). (**Figure 11**). Les taux de SG à 3 et 5ans étaient, respectivement, de 36% et 21% pour le groupe NMC ; 19% et 19% pour le sous-groupe miMAC (HR, 0,91 ; 95% IC 0,38-2,13 ;  $P=0,820$ ) ; et 30% et 25% dans le sous-groupe maMAC (HR, 0,89 ; 95% IC 0,44-1,82 ;  $P=0,752$ ).

### Impact de la présence de SRC

Au sein de la cohorte globale, les patients dont la tumeur primitive présentait des SRC avaient une médiane de SG significativement plus courte (25 *versus* 49 mois ;  $P<0,001$ ). Cependant, cette différence n'était pas retrouvée pour la SSR (8 *versus* 11 mois ;  $P=0,14$ ) (**Figure 12**). Les taux de SG à 1, 3 et 5ans étaient, respectivement, de 63%, 40% et 23% dans le groupe SRC positif et de 87%, 59% et 43% dans le groupe SRC négatif (wHR, 1,95 ; 95%IC 1,28-2,97 ;  $P=0,002$ ).

Les taux de SSR à 1, 3 et 5ans étaient, respectivement, de 40%, 10% et 10% dans le groupe SRC positif ; et de 46%, 20% et 18% dans le groupe SRC négatif. Cette tendance n'était pas significative (wHR, 1,35 ; 95%IC 0,91-2,01 ;  $P=0,131$ ). L'analyse multivariée ajustée sur les groupes de PCI confirmait ces conclusions. La présence de SRC était un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la SG (wHR, 2,11 ; 95%IC 1,38-3,23 ;  $P = 0,001$ ) (**Figure 13**) mais non significatif pour la SSR (wHR, 1,40 ; 95%IC 0,95-2,08 ;  $P=0,093$ ).

## IV. Discussion

Notre étude élaborée à partir d'une cohorte rétrospective en centre expert avait pour but d'évaluer l'impact du caractère mucineux des adénocarcinomes colorectaux en situation de carcinose péritonéale traités en intention curative par CRS  $\pm$  CHIP et chimiothérapie systémique péri-opératoire. Nos résultats montrent que les adénocarcinomes mucineux ou à composante mucineuse présentent au moment du diagnostic des formes plus évoluées. Cependant, après appariement par score de propension sur les principaux facteurs pronostiques, la présence de mucine, qu'elle soit composante majoritaire ou non, n'impacte pas les survies, globale et sans récurrence. Néanmoins, les récurrences sont plus fréquemment de localisation péritonéale. Outre le rôle majeur du score PCI, notre étude confirme l'impact pronostique péjoratif de la présence de cellules en bague à chaton.

L'élaboration de la stratégie thérapeutique est influencée par les données histologiques dans d'autres pathologies péritonéales, qu'elles soient primitives (mésothéliome malin péritonéal(34)) ou secondaires (pseudomyxome péritonéal (35), estomac(36)). Dans le cadre du cancer colorectal, le sous-type le plus fréquent est l'adénocarcinome mucineux, défini par la présence de mucine extra-cellulaire correspondant à plus de 50% du volume tumoral. Il est suivi d'un sous type plus rare (environ 1% des CCR) : les carcinomes à cellules en bague-à-chaton caractérisés par la présence d'au moins 50% de cellules avec mucine cytoplasmiques.

Les mucines sont des glycoprotéines complexes hautement conservées au fil de l'évolution et impliquées dans de multiples processus physiologiques et pathologiques, notamment de cancérogenèse, diffusion métastatique et résistance à la chimiothérapie(14). Les mucines sont ainsi impliquées dans de multiples voies de signalisation cellulaires. La dérégulation par surexpression de MUC2 et MUC5A entraîne, par exemple, une prolifération tumorale qui conduit à la perforation de l'organe et au développement de la lésion vers l'extérieur, dans la cavité péritonéale. L'adhésion tumorale étant moindre avec la mucine, la dissémination intra-péritonéale est favorisée expliquant le tropisme métastatique péritonéal retrouvé dans cette étude.

Ces sous-types histologiques associés à la mucine (extra/intra-cellulaire) présentent des caractéristiques susceptibles d'impacter de manière indépendante les résultats oncologiques. En effet, ils affectent des patients plus jeunes (17), se localisent préférentiellement sur le colon droit, sont détectés à un stade TNM plus avancé, présentent une tropisme péritonéal plus

important(15). Ces formes histologiques sont à risque majeur de développer des MP, synchrones (37) et métachrones (38). De plus, leur profil moléculaire est différent, avec plus de mutations des gènes KRAS et BRAF et plus d'instabilité micro-satellitaires (18). La chimiothérapie systémique semble être moins efficace (39). Nos données confirment la plupart de ces observations et, de manière intéressante, l'appariement avec score de propension sur les principaux facteurs pronostiques connus de la carcinose n'a pas permis de niveler complètement les groupes. Le groupe MAC conserva ainsi certains facteurs de mauvais pronostic (2 points de PCI médian supplémentaires, plus de patients avec SRC et plus de mutations BRAF).

De nombreux travaux ont tenté d'évaluer l'impact pronostique de la mucine à différence stade de la maladie. Tout d'abord pour les stades localisés opérés, l'adénocarcinome mucineux, à stade TNM égal n'est pas un facteur indépendant de mauvais pronostic. Cependant, la maladie au diagnostic est souvent plus avancée(20,21). Au stade métastatique hépatique, Vigano et al. (40) qui retrouve un pronostic péjoré en cas de métastase hépatique d'origine colorectale mucineuse avec des récidives plus fréquentes et moins résecables que pour les adénocarcinomes non mucineux. Au stade métastatique péritonéal, non résecable, la chimiothérapie palliative confère des résultats moins bons pour les adénocarcinomes mucineux, induisant une diminution de la SG (22).

Huang et al.(41) ont évalué l'impact de la mucine sur la survie dans un contexte de MP CCR résecable opérée par CRS + CHIP. Leur analyse ne retrouve pas de différence significative en termes de SG ( $P=0,657$ ) et SSR ( $P=0,938$ ). Il s'agissait d'une cohorte avec un effectif important (93 mucineux, 213 non mucineux) mais ne comportant pas d'appariement sur les facteurs de confusion (métastases extra-péritonéales significativement plus présentes dans le groupe non mucineux et variable retrouvée comme facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée) et avec une longue période d'inclusion allant de 1996 et 2018.

L'influence du caractère mucineux ressort de manière incidente dans d'autres études, centrées sur l'influence d'autres facteurs, comme le caractère synchrone ou métachrone de la survenue des PM. Ainsi Herold et al. (42) ont intégré le caractère mucineux à leur analyse avec la mise en évidence d'une SG médiane significativement diminuée à 22 mois (HR, 1,99 ; 95%IC, 1,26-3,15 ;  $P=0,0028$ ) et une SSR moindre (HR, 1,86 ; 95%IC, 1,09-3,18 ;  $P=0,02$ ) pour les MP synchrones d'origine mucineuse. Le caractère mucineux n'était néanmoins pas un facteur pronostic indépendant en analyse multivariée. Cependant, la multiplication des sous-groupes et des analyses statistiques entraîne, respectivement, une diminution des effectifs et un biais statistique qui ne permettent pas de conclure au rôle intrinsèque de la mucine(43,44). Mais



ces approches visent à intégrer une donnée pré-opératoire pour prédire la survie et affiner la mesure de l'impact des facteurs pronostics connus en la pondérant à la temporalité de la survenue des MP.

Enfin, les études suscitées présentent un biais de confusion en omettant le plus souvent de préciser le contingent de SRC. Or, notre étude démontre le pouvoir pronostic majeur de la présence de SRC et que significativement plus de patients MAC en compte un contingent (12% vs 1,9%  $P < 0,001$ ). Les carcinomes à SRC (>50% du volume tumoral) sont connus pour péjorer le pronostic au stade localisé(21) et métastatique péritonéal(45) mais il est désormais établi qu'une composante mineure de SRC joue un rôle négatif également(46). Il est désormais indispensable, lorsqu'on analyse les MP CCR d'évoquer la présence ou non de SRC.

Nos critères de jugement secondaires aboutissent à des résultats intéressants. Tout d'abord concernant le concept de chimiorésistance attribuée aux adénocarcinomes mucineux, nos résultats montrent une moindre réponse morphologique proportionnelle à la teneur en mucine (63% de réponse pour le groupe NMC, 43% pour le sous-groupe miMAC et 28% pour le sous-groupe maMAC). Il en est de même pour la réponse histologique, dont il faut préciser que le mode d'évaluation a évolué au cours de la période d'inclusion. Une des explications réside dans la théorie de la barrière protectrice de la mucine en diminuant l'hypermétabolisme tumoral et de facto empêchant la pénétration des drogues injectables (47).

Cependant, la chimiothérapie systémique n'est pas à exclure de la prise en charge de ces patients pour plusieurs raisons. Premièrement, la chimiothérapie en situation adjuvante est identifiée, dans notre analyse multivariée comme bénéfique, en termes de SG et SSR. Ce rôle de l'adjuvant avait été confirmé par l'étude de Rovers et al. (48) qui montrait un bénéfice en SG de la chimiothérapie adjuvante *versus* surveillance active après CRS+CHIP pour MP synchrones sans traitement néoadjuvant et ce, malgré 35% d'adénocarcinome mucineux et 8% de carcinome à SRC dans le groupe chimiothérapie adjuvante. D'autre part, la chimiothérapie systémique semble bénéficier préférentiellement, dans le cadre des MPCCR aux patients avec envahissement ganglionnaire(49). Or, les adénocarcinomes mucineux sont plus fréquemment N+(21). Et enfin, d'un point de vue pragmatique, malgré la localisation préférentielle péritonéale des récidives, il existe dans 52% des cas dans le groupe mi-MAC et 44% dans le sous-groupe maMAC, des récidives mixtes ou extra-péritonéales de sensibilité accrue à la chimiothérapie systémique.

De ce fait, l'administration en situation adjuvante semble à privilégier en comparaison à la thérapeutique pré-opératoire. Notre hypothèse se base dans une théorie « mécanique ». En effet, la CRS se doit d'être complète (CC0-1) pour s'affranchir de la « barrière mucineuse » par la résection de l'ensemble des lésions macroscopiques. La chimiothérapie peut alors plus facilement pénétrer les tissus et induire une réponse systémique et loco-régionale. Cette théorie mécanique peut également expliquer la moindre efficacité de la chimiothérapie en situation néoadjuvante. De plus, cette chimiothérapie néoadjuvante stimule de probables mécanismes de chimiorésistance interférant avec l'efficacité des drogues administrées en loco-régional et notamment dans le cas de la CHIP à l'oxaliplatine (dans notre essai, 49% des patients ayant reçu une CHIP, donnée non montrée) (50,51). En effet, les protocoles de chimiothérapie systémiques utilisés contiennent souvent de l'oxaliplatine (FOLFOX, FOLFIRINOX...). C'est dans la même optique que Sluiter et al. (52) ont montré que lors de la survenue d'une carcinose péritonéale métachrone précoce, l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante après la résection du primitif était un facteur indépendant de mauvais pronostic. D'après nos données, une composante tumorale mucineuse semble donc renforcer cet effet de chimiorésistance.

Au total, les adénocarcinomes mucineux au stade de carcinose péritonéale ont un pronostic péjoré à leur diagnostic, par leur caractéristiques cliniques, leur tropisme péritonéal, leur stade avancé et le moindre effet de la chimiothérapie systémique. Après appariement, la cohorte mucineuse continue de présenter plus de facteurs de mauvais pronostic, pourtant la survie est similaire après appariement. Notre hypothèse réside dans une meilleure réponse aux traitements loco-régionaux. D'une part la chirurgie de cytoréduction doit être complète. Elle doit être réalisée en centre expert afin d'en diminuer les complications (53) et, par voie de conséquences, ne pas péjorer le pronostic loco-régional(54). De plus, Bhatt et al (55) ont mis en évidence un bénéfice accru des péritonectomies extensives dans le sous-type mucineux. Cette stratégie a été adoptée dans les centres inclueurs et qui pourraient être responsable de ces longues survies globales et sans récurrence. En effet, dans notre étude, entre 13 et 20% de patients sont considérés comme guéris à 5 ans, chiffre en adéquation avec les données de la littérature(10). D'autre part, l'impact de la CHIP n'est pas évalué dans cette étude puisque les deux centres inclueurs, dans ce contexte de MAC, réalisent de manière systématique une CHIP. Or, certains centres, depuis l'essai PRODIGE-7, et malgré les recommandations françaises concernant l'adénocarcinome mucineux (56), réalisent une chirurgie de cytoréduction seule. Il serait intéressant de réaliser, sur le même principe que l'étude CYTOCHIP(57), d'évaluer l'impact spécifique de la CHIP dans la prise en charge des MP CCR mucineuse.

En rapport avec la place prépondérante qu'occupent les traitements locorégionaux, il nous semble intéressant d'aborder deux situations annexes.

Premièrement, depuis la publication de Goere et al. (58), de nombreux centres ont limités la prise en charge en intention curative au PCI inférieurs à 17 puisque le bénéfice d'une CRS-CHIP comparé à celui de la chimiothérapie n'était pas démontré. Toutefois, notre analyse comprend 50 patients aux PCI supérieurs à 20 retrouvant une médiane de survie à 19 mois et un taux de 19% à 25% de patients vivants à 5 ans, confirmant les données retrouvées par Birgisson et al.(59). Aucune différence n'était retrouvée entre les sous-types histologiques. Parmi les 50 patients, 4 étaient SRC positif. Leur médiane de SG était de 9 mois, et de SSR 6,5 mois de survie sans récurrence. Nous pensons que pour ces maladies péritonéales colorectales mucineuses à PCI élevé, la recherche de SRC est primordiale et permettrait de décider si l'indication chirurgicale par CRS+CHIP doit être maintenue. De plus, Bhatt et al.(60) a également mis en évidence que l'adénocarcinome mucineux colorectal était un facteur de risque de surestimation du PCI évalué en per-opératoire en comparaison au PCI évalué sur l'analyse anatomopathologique. Dans ce contexte, l'utilisation d'un cut-off arbitraire de PCI expose au risque important d'écarter, par excès, un patient d'une prise en charge en intention curative.

Deuxièmement, dans notre étude, seule la récurrence après la première CRS est analysée ce qui constitue un biais d'interprétation pour l'analyse de nos survies globales. En effet, les CRS itératives confèrent, chez des patients sélectionnés, des taux de complications et de survies sensiblement similaires aux survies après la CRS initiale(61) permettent ainsi un allongement de la SG. Cette analyse fera l'objet d'une étude annexe pour déterminer les résultats à court et long terme des cytoréductions itératives en cas de carcinose colorectale mucineuse ou non mucineuse.

Notre étude présente plusieurs limites. En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective et comprend donc, de facto, des biais notamment d'information du fait des données manquantes. Néanmoins, il est important de préciser que ces bases de données ont été complétées de manière prospective et que le recueil rétrospectif était limité et réalisé par du personnel médical formé à la prise en charge de la carcinose péritonéale. De plus, les données manquantes sont relativement peu nombreuses, notamment pour les variables d'intérêt, ce qui nous a permis d'élaborer un score de propension robuste. Deuxièmement, l'étude concerne des patients opérés sur une période de 13 ans où les pratiques péri-opératoires, les connaissances moléculaires (mutations RAS, RAF), d'instabilité micro-satellitaires (statut MSI/MSS) et les thérapeutiques qui en découlent ont évolué, rendant la population analysée, en partie,

hétérogène. Rajoutant à cela, qu'il s'agit d'une étude menée en centre expert où les patients sont adressés par des centres non experts où la prise en charge oncologique, médicale et chirurgicale, en amont de la première CRS, est moins codifiée.

Enfin, il ne s'agit pas d'une étude randomisée, ce qui entraîne des biais de sélection. Toutefois, nous avons réalisé un appariement entre les deux groupes sur des facteurs de confusion dont nous connaissons l'impact pronostique (**Figure 3**) : le score ASA, le caractère synchrone ou métachrone des MP, le score PCI, le CC score, la période de chirurgie et la présence d'une chimiothérapie néoadjuvante. Le score de propension a ensuite été généré selon la technique de "pondération par l'inverse de probabilité de traitement" (IPTW) sur la variable "présence de mucine ou non". Les **tableaux 1 et 2** nous permettent d'observer la qualité de l'appariement, les deux groupes étant similaires à l'exception du PCI, du taux de mutations RAS et du taux de tumeurs au phénotype MSI, renforçant l'impact de nos conclusions en affirmant que la mucine n'est pas un facteur pronostic indépendant, comme nos données avant appariement pouvaient le laisser penser.

Notre étude présente plusieurs aspects positifs. C'est à notre connaissance la cohorte la plus importante de MP de CCR mucineux traitées en intention curative (n = 216). Cela nous permet d'analyser des sous-groupes selon la proportion de mucine, au stade de carcinose péritonéale sans perdre en puissance statistique. C'est également la seule étude à avoir réalisé un appariement sur 6 variables d'intérêt afin d'évaluer spécifiquement l'impact de la mucine. La taille de la cohorte ainsi que le procédé méthodologique rendent, selon nous, nos résultats robustes.

De ce fait, nos résultats nous amènent à repenser et adapter nos pratiques. Tout d'abord, dans la démarche de construction de modèle prédictif, important à l'heure du développement d'une médecine personnalisée, l'apport de l'histologie de la tumeur primitive dans les MPCCR était débattu et variable selon les scores(62). Notre étude permet de trancher. La mucine n'impacte pas significativement la survie. En revanche, la recherche de SRC est désormais indispensable. Par la suite, nos données nous amènent à repenser d'une part la place du traitement systémique, en reconsidérant la chirurgie d'emblée, et d'autre part, de la radicalité du traitement loco-régional (CRS et CHIP) dont il sera nécessaire de poursuivre les investigations tant les paramètres modulables sont nombreux (molécules, températures, ouvert/fermé, pression, durée, en situation adjuvante immédiate ou par cathéter intra-péritonéal post-opératoire). Quant au suivi, le caractère préférentiellement péritonéal de la récurrence doit nous pousser à modifier nos stratégies de surveillance en développant des outils plus performants que le scanner (63) dans la détection d'éventuelles récurrences.

## V. Conclusion

En conclusion, le caractère mucineux de la tumeur primitive colorectale détermine des formes plus graves de carcinose péritonéale au diagnostic. Néanmoins, après appariement sur les principaux facteurs de risque par score de propension, cette présence de mucine au sein de la tumeur primitive, qu'elle qu'en soit la proportion, n'impacte pas significativement la survie, globale ou sans récurrence, contrairement au PCI et à la présence de cellules en bague à chaton. La réponse à la chimiothérapie systémique pré-opératoire apparaît moindre en cas de maladie mucineuse alors que la chimiothérapie adjuvante est identifiée chez ces patients comme un facteur indépendant de meilleur pronostic. La récurrence est plus fréquemment péritonéale. Malgré sa nature rétrospective, cette étude fournit des données robustes pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée au sous-groupe mucineux des cancers colorectaux avec métastases péritonéales. Il semble nécessaire de maintenir les indications de résection chez les malades opérables à hauts PCI, en l'absence de cellules en bague à chaton, et en privilégiant l'administration de la chimiothérapie en adjuvant plutôt qu'en pré-opératoire. La présence de cellules en bague à chaton doit en revanche inciter à une sélection plus stricte des patients en vue d'une chirurgie de cytoréduction.

## VI. Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery.* 4 avr 2012;99(5):699-705.
3. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):1709-19.
4. Klaver YLB, Lemmens VEPP, Creemers GJ, Rutten HJT, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol.* oct 2011;22(10):2250-6.
5. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 15 oct 2003;21(20):3737-43.
6. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 15 août 2004;22(16):3284-92.
7. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 10 févr 2009;27(5):681-5.
8. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):256-66.
9. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg.* juin 2013;257(6):1065-71.
10. Kamada Y, Hida K, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Ghabra S, Ishihara S, et al. The Characteristics of 206 Long-Term Survivors with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer Treated with Curative Intent Surgery: A Multi-Center Cohort from PSOGI. *Cancers (Basel).* 13 juin 2021;13(12):2964.

11. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder F a. N. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* juin 2004;91(6):739-46.
12. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 1 janv 2010;28(1):63-8.
13. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer.* déc 2009;9(12):874-85.
14. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A, Thompson C, Hall BR, Aithal A, et al. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2019;38(1-2):223-36.
15. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology.* mars 2014;25(3):651-7.
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* janv 2020;76(2):182-8.
17. Huang A, Yang Y, Shi JY, Li YK, Xu JX, Cheng Y, et al. Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 27 déc 2021;13(12):1567-83.
18. Reynolds IS, Furney SJ, Kay EW, McNamara DA, Prehn JHM, Burke JP. Meta-analysis of the molecular associations of mucinous colorectal cancer. *British Journal of Surgery.* 11 avr 2019;106(6):682-91.
19. Fadel MG, Malietzis G, Constantinides V, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. Clinicopathological factors and survival outcomes of signet-ring cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: a systematic review and meta-analysis. *Discov Onc.* déc 2021;12(1):5.
20. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic Comparison Between Mucinous and Nonmucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer. *Medicine.* avr 2015;94(15):e658.
21. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and Signet-Ring Cell Colorectal Cancers Differ from Classical Adenocarcinomas in Tumor Biology and Prognosis. *Annals of Surgery.* nov 2013;258(5):775-83.
22. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol.* mai 2012;65(5):381-8.

23. Razenberg LGEM, van Gestel YRBM, Lemmens VEPP, de Wilt JHW, Creemers GJ, de Hingh IHJT. The Prognostic Relevance of Histological Subtype in Patients With Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study. *Clinical Colorectal Cancer*. déc 2015;14(4):e13-9.
24. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, Torresi U, Bissoni R, Mari D, et al. Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer*. mars 2009;100(6):881-7.
25. Kermanshahi TR, Magge D, Choudry H, Ramalingam L, Zhu B, Pingpank J, et al. Mucinous and Signet Ring Cell Differentiation Affect Patterns of Metastasis in Colorectal Carcinoma and Influence Survival. *Int J Surg Pathol*. avr 2017;25(2):108-17.
26. Börger M, Gosens M, Jeuken J, van Kempen L, van de Velde C, van Krieken J, et al. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol*. juill 2007;212(3):278-86.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Colon cancer (Version 1.2022). Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428> (accessed on 15 July 2022).
28. Baum M, Fallowfield L, Farewell V, Macbeth F, Treasure T. NICE Guidelines: management of colorectal cancer metastases. *Br J Surg*. août 2020;107(9):e357.
29. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359-74.
30. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. janv 1995;221(1):29-42.
31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 - National Cancer Institute. Available online: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60).
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
33. Solass W, Sempoux C, Carr NJ, Bibeau F, Neureiter D, Jäger T, et al. Reproducibility of the peritoneal regression grading score for assessment of response to therapy in peritoneal metastasis. *Histopathology*. juin 2019;74(7):1014-24.
34. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience. *JCO*. 20 déc 2009;27(36):6237-42.
35. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. janv 2021;47(1):11-35.

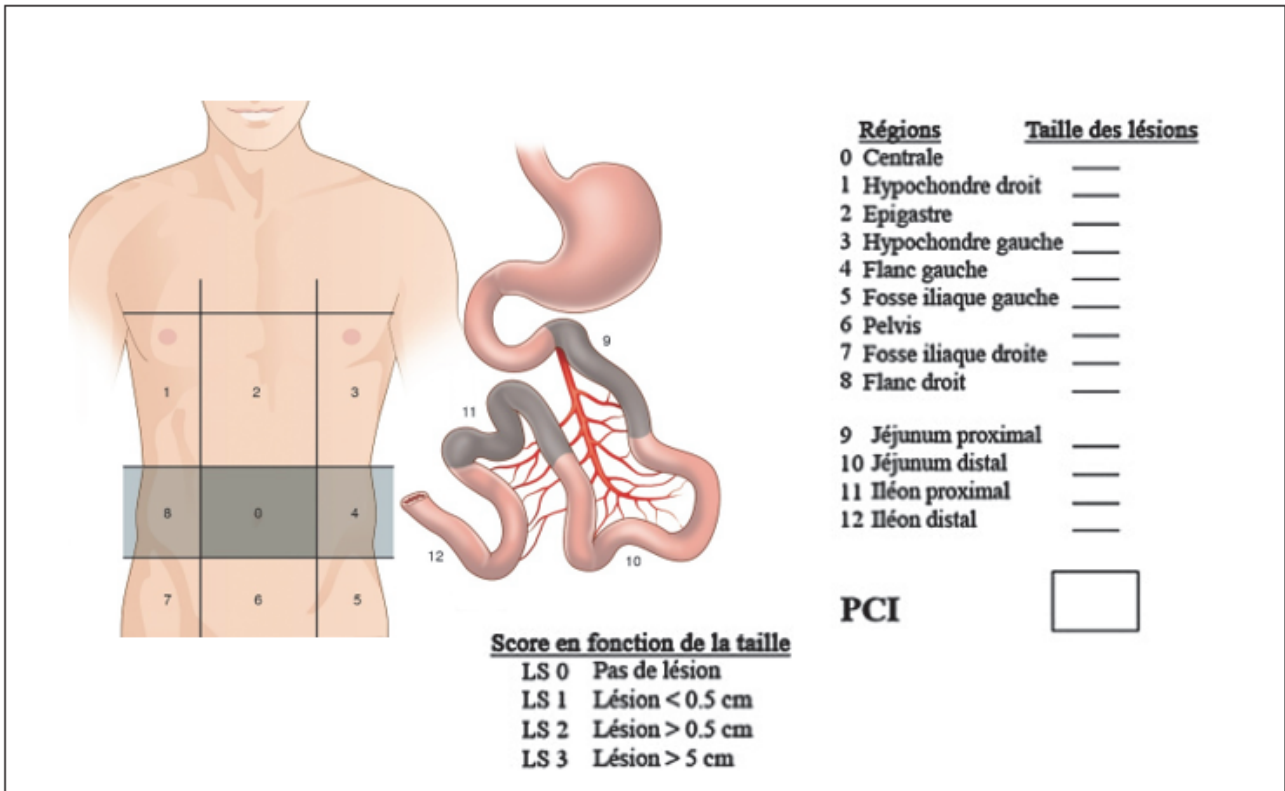


36. Bonnot PE, Lintis A, Mercier F, Benzerdjeb N, Passot G, Pocard M, et al. Prognosis of poorly cohesive gastric cancer after complete cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CYTO-CHIP study). *British Journal of Surgery*. 23 oct 2021;108(10):1225-35.
37. Zhang Y, Qin X, Luo R, Wang H, Wang H, Luo H. Risk Factors for Synchronous Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 20 juin 2022;12:885504.
38. van Gestel YRBM, Thomassen I, Lemmens VEPP, Pruijt JFM, van Herk-Sukel MPP, Rutten HJT, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. août 2014;40(8):963-9.
39. Hugen N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2016;13(6):361-9.
40. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, De Rosa G, Ferreri E, Forchino F, et al. Resection of Liver Metastases From Colorectal Mucinous Adenocarcinoma: Is This a Different Disease? Results of a Case-Control Study. *Annals of Surgery*. nov 2014;260(5):878-85.
41. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Arrowaili A, Morris DL. Survival difference between mucinous vs. non-mucinous colorectal cancer following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia*. 31 déc 2018;35(1):298-304.
42. Herold Z, Acs M, Szasz AM, Olasz K, Hussong J, Mayr M, et al. Patients with Metachronous Peritoneal Metastatic Mucinous Colorectal Adenocarcinoma Benefit More from Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) than Their Synchronous Counterparts. *Cancers*. 17 août 2022;14(16):3978.
43. Dietz MV, van Kooten JP, Said I, Brandt-Kerkhof ARM, Verhoef C, Bremers AJA, et al. Survival Outcomes After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Synchronous Versus Metachronous Onset of Peritoneal Metastases of Colorectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. oct 2022;29(11):6566-76.
44. Hentzen JEKR, Rovers KP, Kuipers H, van der Plas WY, Been LB, Hoogwater FJH, et al. Impact of Synchronous Versus Metachronous Onset of Colorectal Peritoneal Metastases on Survival Outcomes After Cytoreductive Surgery (CRS) with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Ann Surg Oncol*. juill 2019;26(7):2210-21.
45. Winer J, Zenati M, Ramalingam L, Jones H, Zureikat A, Holtzman M, et al. Impact of aggressive histology and location of primary tumor on the efficacy of surgical therapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. mai 2014;21(5):1456-62.
46. Tan Y, Fu J, Li X, Yang J, Jiang M, Ding K, et al. A Minor (<50%) Signet-Ring Cell Component Associated with Poor Prognosis in Colorectal Cancer Patients: A 26-Year Retrospective Study in China. *Katoh M, éditeur. PLoS ONE*. 19 mars 2015;10(3):e0121944.

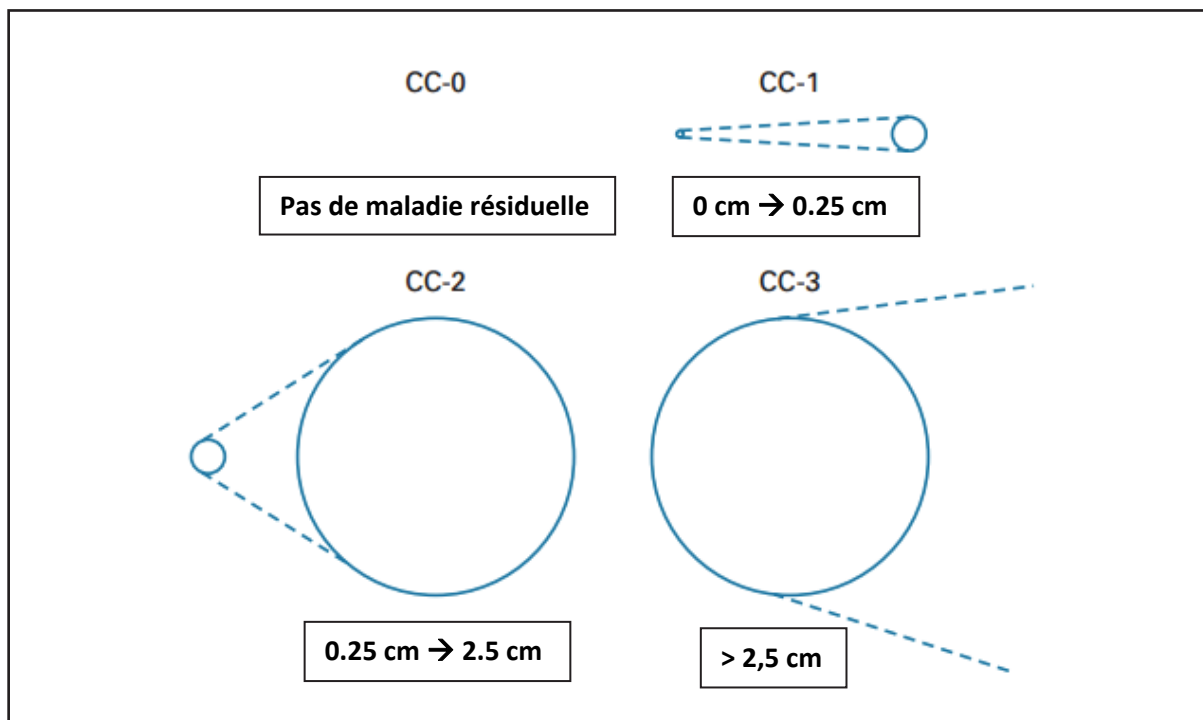
47. Wendum D, Boëlle PY, Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Mourra N, et al. Mucinous colon carcinomas with microsatellite instability have a lower microvessel density and lower vascular endothelial growth factor expression. *Virchows Arch.* févr 2003;442(2):111-7.
48. Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, Burger JWA, Nienhuijs SW, Simkens GAAM, et al. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. *JAMA Oncol.* 1 août 2020;6(8):e202701.
49. Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H, van Leerdam ME, Hauptmann M, Aalbers AG, et al. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Oncol.* avr 2014;25(4):864-9.
50. Cashin P, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal peritoneal metastases: lessons learned from PRODIGE 7. *J Gastrointest Oncol.* avr 2021;12(S1):S120-8.
51. Prabhu A, Brandl A, Wakama S, Sako S, Ishibashi H, Mizumoto A, et al. Effect of oxaliplatin-based chemotherapy on chemosensitivity in patients with peritoneal metastasis from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: proof-of-concept study. *BJS Open.* 5 mars 2021;5(2):zraa075.
52. Sluiter NR, Rovers KP, Salhi Y, Vlek SL, Coupé VMH, Verheul HMW, et al. Metachronous Peritoneal Metastases After Adjuvant Chemotherapy are Associated with Poor Outcome After Cytoreduction and HIPEC. *Ann Surg Oncol.* août 2018;25(8):2347-56.
53. Noiret B, Clement G, Lenne X, Bruandet A, Glehen O, Voron T, et al. Centralization and Oncologic Training Reduce Postoperative Morbidity and Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Study on a 10-year National French Practice. *Annals of Surgery.* nov 2020;272(5):847-54.
54. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* août 2015;22(8):2656-62.
55. Bhatt A, Glehen O. Extent of Peritoneal Resection for Peritoneal Metastases: Looking Beyond a Complete Cytoreduction. *Ann Surg Oncol.* mai 2020;27(5):1458-70.
56. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease.* oct 2019;51(10):1357-63.
57. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 10 août 2019;37(23):2028-40.

58. Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, et al. Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study. *Ann Surg Oncol.* sept 2015;22(9):2958-64.
59. Birgisson H, Enblad M, Artursson S, Ghanipour L, Cashin P, Graf W. Patients with colorectal peritoneal metastases and high peritoneal cancer index may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology.* déc 2020;46(12):2283-91.
60. Bhatt A, Benzerdjeb N, Passot G, Kammar P, Mehta S, Laplace N, et al. Implications of Pathologic Findings in Cytoreductive Surgery Specimens on Treatment of Colorectal Peritoneal Metastases: Results of a Prospective Multicentric Study. *Dis Colon Rectum.* mai 2021;64(5):534-44.
61. Alzahrani NA, Valle SJ, Fisher OM, Sugarbaker PH, Yonemura Y, Glehen O, et al. Iterative cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional experience. *J Surg Oncol.* mars 2019;119(3):336-46.
62. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D, Steyerberg EW, Rutten HJ, Luyer MD, et al. Development of a Prognostic Nomogram for Patients with Peritoneally Metastasized Colorectal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol.* déc 2016;23(13):4214-21.
63. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, Jannot AS, Valette PJ, Thivolet A, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg.* août 2017;104(9):1244-9.

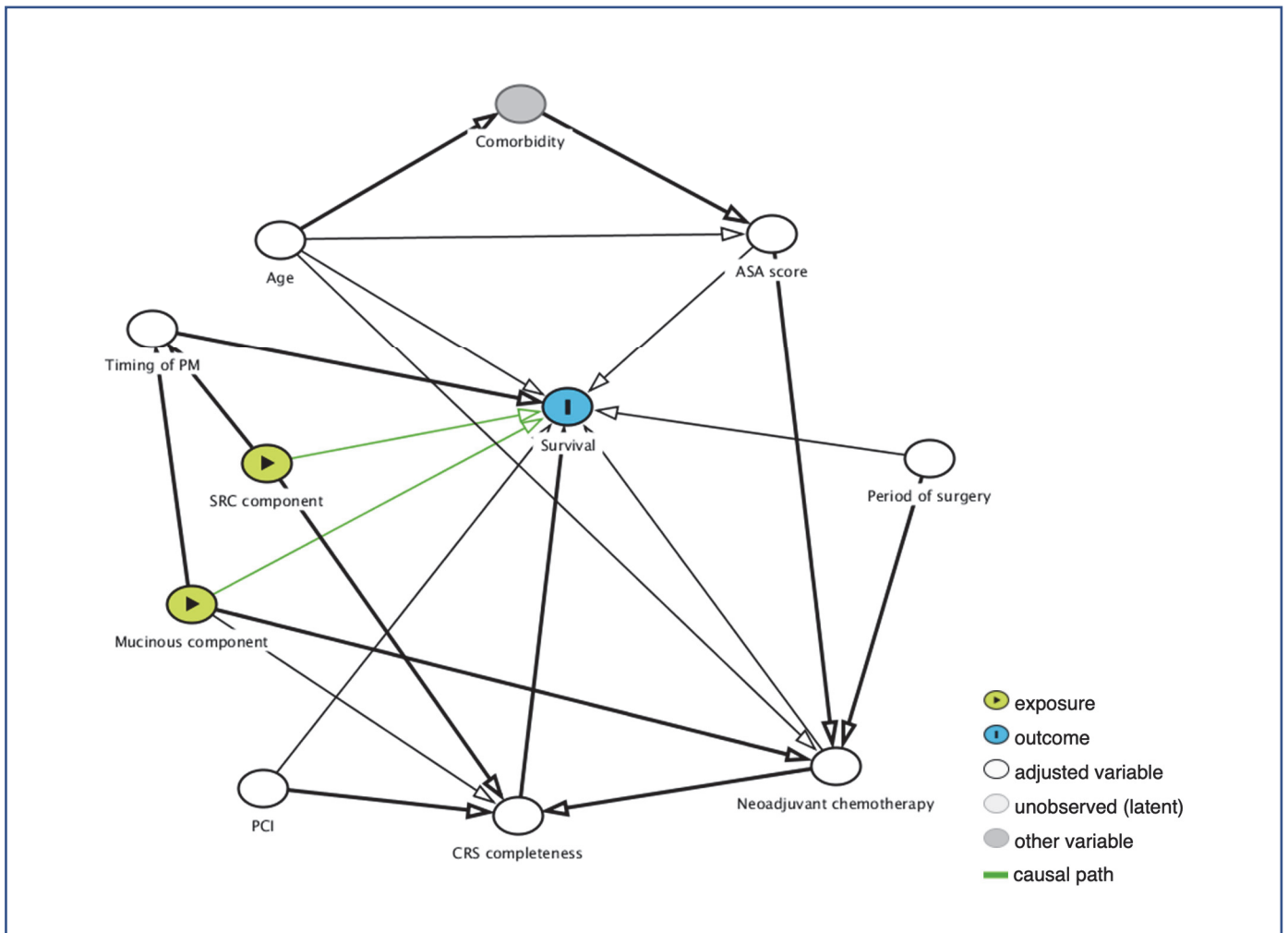
## VII. Tableaux et figures



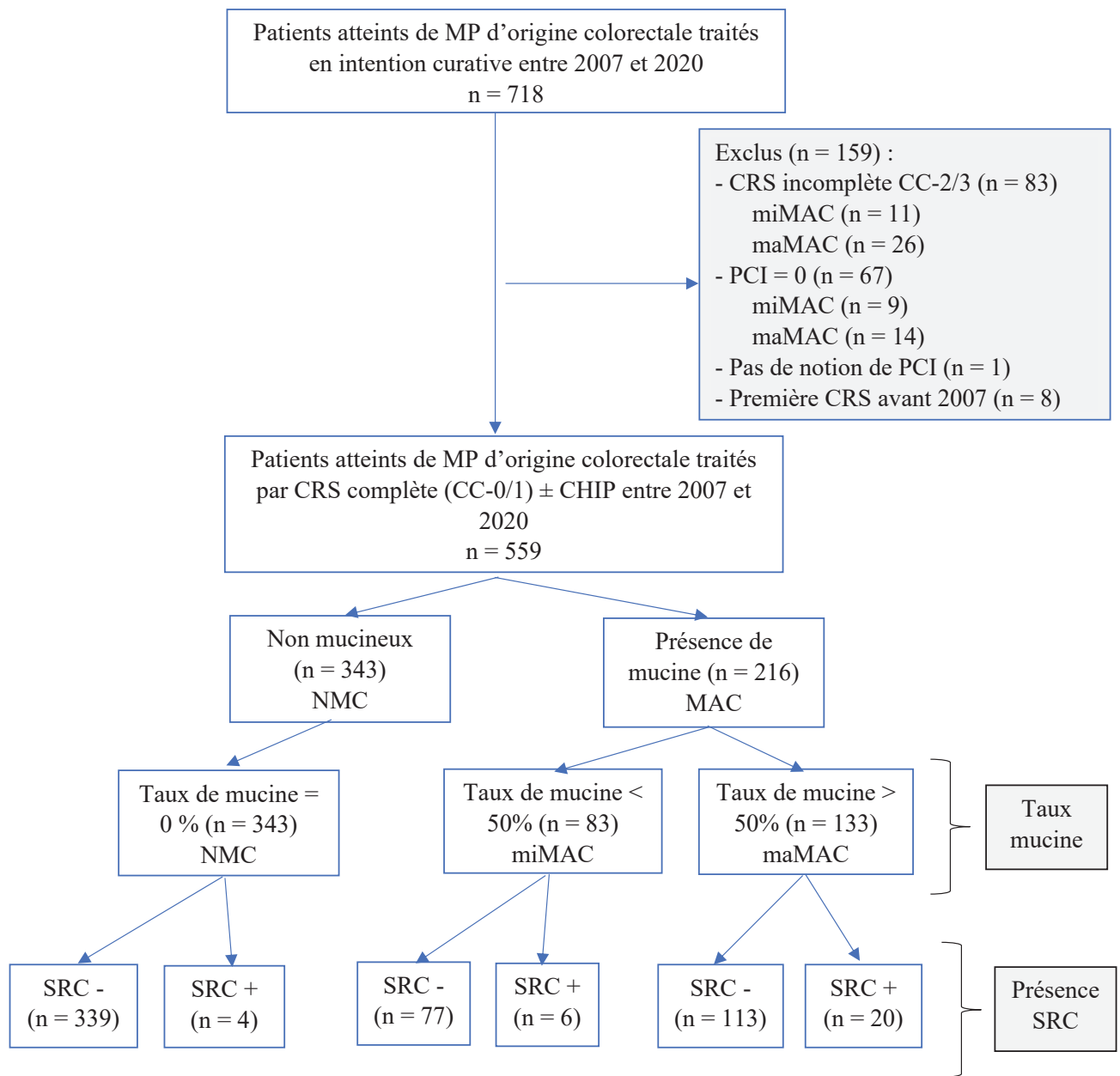
**Fig 1.** Le Peritoneal Cancer Index (PCI) est utilisé pour évaluer quantitativement la distribution et la taille des lésions péritonéales à travers l'abdomen et le pelvis. La cavité abdominale est divisée en 9 régions (R0 à R8). L'intestin grêle est divisé en 4 régions : jéjunum proximal et distal, iléon proximal et distal. Un score est attribué à chacune des 13 régions en fonction de la taille des nodules péritonéaux : 0 si absence de tumeur ; 1 si nodule tumoral inférieur à 0,5 cm ; 2 si taille comprise entre 0,5 et 5 cm ; et 3 si taille supérieure à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région. L'index total varie de 0 à 39.



**Fig 2.** Le score de cytoréduction complète (CC) est utilisé pour évaluer qualitativement la taille de la maladie péritonéale macroscopique résiduelle à la fin de la chirurgie. Après la chirurgie : CC-0 correspond à une chirurgie curative sans carcinose péritonéale visible ; CC-1 à des nodules allant de 0 de 2,5mm. CC-2 et CC-3 correspondent à la présence de résidus tumoraux supérieurs à 2,5 mm et sont donc considérées comme des CRS non curatives.



**Fig 3.** “ Directed Acyclic Graph (DAG)” illustrant les facteurs de risque influençant la survie.



**Fig 4.** Diagramme de flux avant appariement

MP : métastases péritonéales ; CRS : chirurgie de cytoréduction ; NMC : Adénocarcinome non mucineux ; MAC : adénocarcinome avec présence de mucine extra-cellulaire. miMAC : adénocarcinome avec présence mucine entre 1 et 50% ; maMAC : adénocarcinome avec présence mucine au-dessus de 50% ; SRC : cellule en bague à chaton

Variable	N	NMC N = 343 (61%)	MAC N = 216 (39%)	P-value
Sexe	559			0,97
Femme		171 (50%)	108 (50%)	
Homme		172 (50%)	108 (50%)	
Age (années)	559	61 (52, 68)	60 (53, 57)	0,35
Index de Masse Corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	551	24,6 (21,4 ; 27,4)	23,9 (21,6 ; 27,8)	0,77
Données manquantes		7	1	
Score ASA	559			> 0,99
1		75 (22%)	49 (23%)	
2		232 (68%)	144 (67%)	
3		35 (10%)	22 (10%)	
4		1 (0,3%)	1 (0,5%)	
Présence cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive	559			< 0,001
Oui		4 (1,2%)	26 (12%)	
Non		339 (98,8%)	190 (88%)	
Envahissement ganglionnaire	550			0,54
Oui (N+)		213 (63%)	138 (65%)	
Non (N-)		126 (37%)	73 (35%)	
Données manquantes		4	5	
Mutation KRAS	478			0,012
Mutée		123 (43%)	106 (55%)	
Non mutée		162 (57%)	87 (45%)	
Données manquantes		37	23	
Mutation NRAS	405			0,57
Mutée		13 (5,2%)	6 (4%)	
Non mutée		239 (95%)	147 (96%)	
Données manquantes		91	63	
Mutation BRAF	385			0,006
Mutée		17 (7,5%)	26 (16%)	
Non mutée		210 (93%)	132 (84%)	
Données manquantes		116	58	
Statut MMR	441			0,003
MSS		231 (95,9%)	150 (87%)	
MSI		10 (4,1%)	23 (13%)	
Données manquantes		102	43	
Survenue des MP	559			0,10
Synchrone		174 (51%)	125 (58%)	
Métachrone		169 (49%)	91 (42%)	
Métastases non-péritonéales associées	556			0,009
Oui		151 (44%)	72 (33%)	
Données manquantes		3	0	
Chimiothérapie néoadjuvante	559			0,079
Oui		322 (94%)	194 (90%)	
Non		21 (6%)	22 (10%)	
Nb de cycles néoadjuvants	487			0,87
Données manquantes		5 (4, 7)	5 (4, 7)	
Données manquantes		40	32	
Anti-VEGF avant CRS±CHIP	516			0,18
Oui		122 (38%)	85 (44%)	
Non		200 (62%)	109 (56%)	
Anti-EGFR avant CRS±CHIP	516			0,036
Oui		82 (25%)	34 (18%)	
Non		240 (75%)	160 (82%)	
Réponse morphologique à la chimiothérapie néoadjuvante	402			
Réponse		160 (64%)	66 (43%)	
Stable		71 (28%)	67 (44%)	
Progression		19 (7,6%)	19 (12%)	



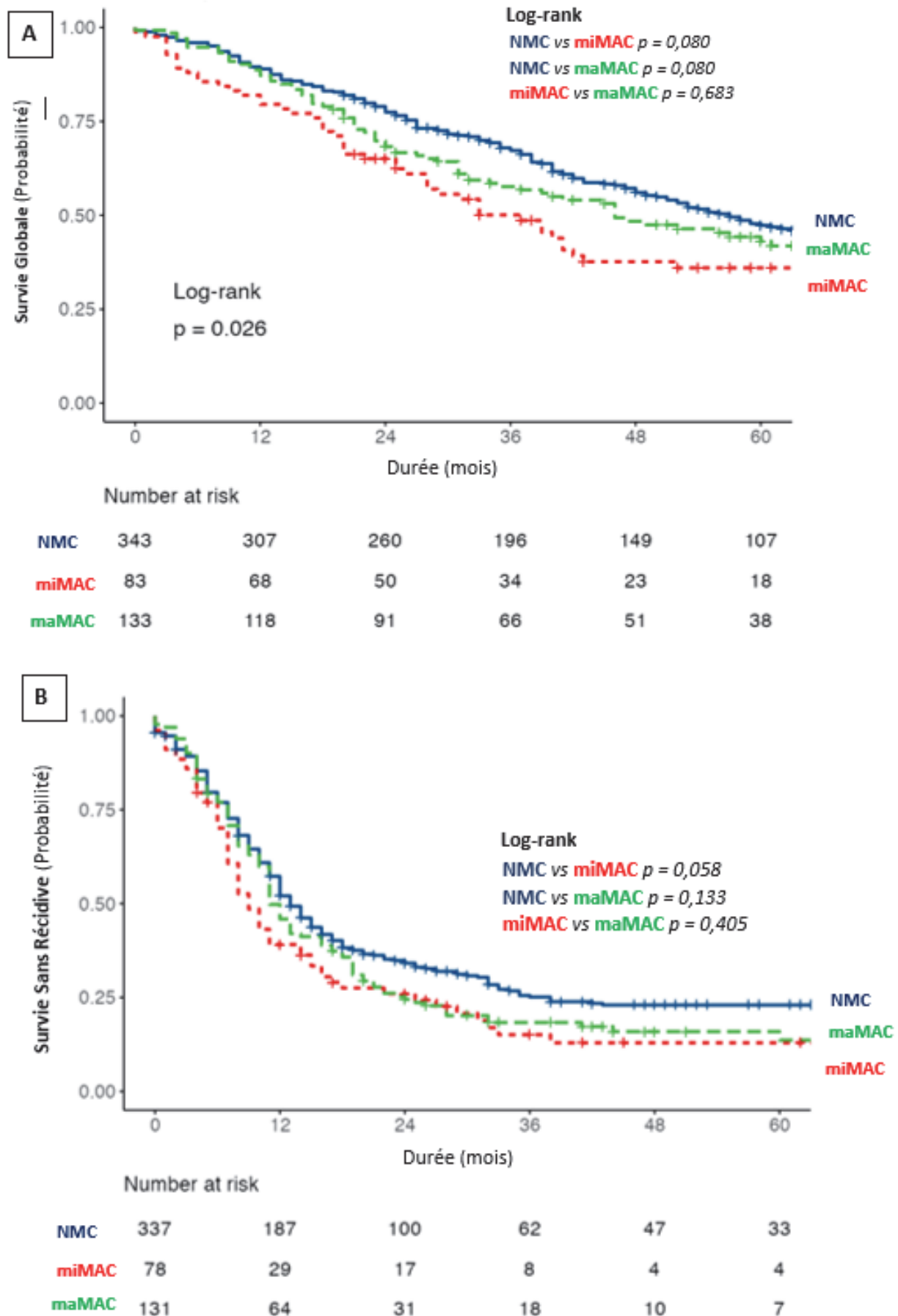
Données manquantes		93	42	
ACE avant CRS±CHIP (en mg/L)	396	3 (2, 6)	4 (2, 15)	0,72
Données manquantes		92	71	
CA19.9 avant CRS±CHIP (en mg/L)	351	17 (10, 31)	20 (10, 52)	0,36
Données manquantes		121	87	
PCI durant la CRS±CHIP	559	6 (3, 10)	9 (5, 16)	< <b>0,001</b>
Durée CRS sans CHIP (min)	508	322 (240, 390)	330 (258, 390)	0,62
Données manquantes		42	9	
Réalisation CHIP	559			0,71
Oui		303 (88%)	193 (89%)	
Non		40 (12%)	23 (11%)	
CC-score	559			0,16
CC-0		331 (96,5%)	203 (94%)	
CC-1		12 (3,5%)	13 (6%)	
Nombre d'organes résectionnés	530			0,72
0		41 (13%)	21 (10%)	
1		105 (32%)	63 (31%)	
2		95 (29%)	61 (30%)	
3		58 (18%)	35 (17%)	
4		17 (5,2%)	17 (8%)	
> 4		7 (2,8%)	9 (4%)	
Données manquantes		19	10	
Durée d'hospitalisation	556	16 (12, 24)	17 (12, 26)	0,92
Données manquantes		3	0	
Complications sévères à 90 jours (selon CTCAE)	559	180 (52%)	113 (52%)	0,97
Réintervention pour complications	307			0,24
Oui		96 (54%)	60 (47%)	
Données manquantes		164	88	
Drainage radiologique pour complications	306			0,12
Oui		81 (46%)	47 (37%)	
Données manquantes		165	88	
Mortalité à 90 jours	559	7 (2,0%)	4 (1,9%)	> 0,99
Réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante	439			<b>0,001</b>
Complète		99 (35%)	31 (20%)	
Majeur		73 (26%)	54 (35%)	
Mineure		92 (32%)	48 (31%)	
Absence de réponse		20 (7%)	22 (14%)	
Non évaluable		59	39	
Chimiothérapie adjuvante	550			0,15
Oui		252 (75%)	146 (69%)	
Non		86 (25%)	66 (31%)	
Données manquantes		5	4	

**Tableau 1.** Caractéristiques clinico-pathologiques et oncologiques des patients avant appariement.

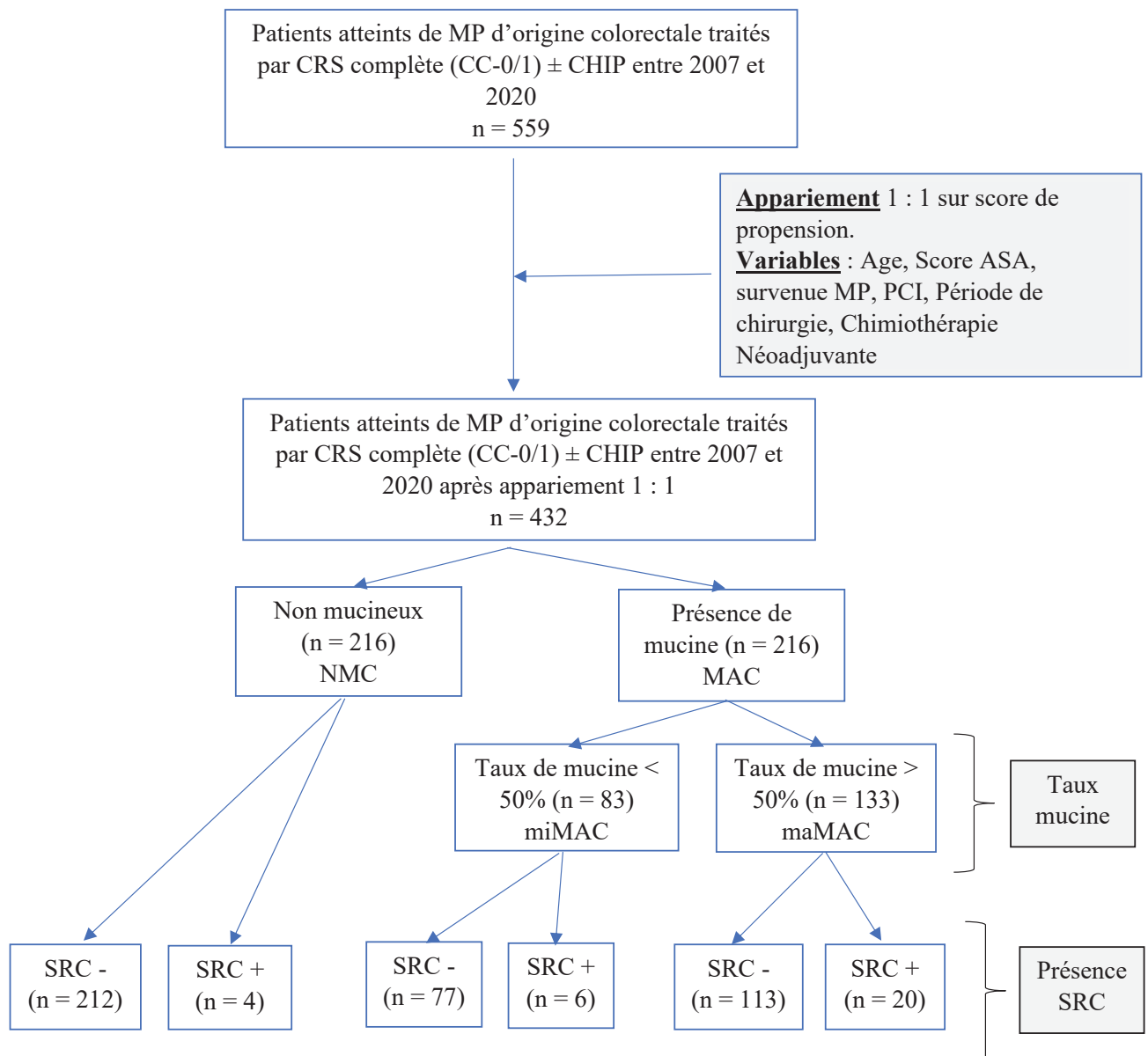
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR)

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

<sup>3</sup> False discovery rate correction for multiple testing



**Fig 5.** Courbes de survie estimée selon Kaplan Meier de la **survie globale** (A) et de la **survie sans récidive** (B) à partir de cohortes non appareillées concernant l'impact du sous-groupe histologique. Les survies sont présentées après régressions logarithmique selon Cox. Le p-value "par paire" est ajusté selon la méthode Holm.



**Fig 6.** Diagramme de flux après appariement 1 : 1 sur score de propension.

MP : métastases péritonéales ; CRS : chirurgie de cytoréduction ; NMC : Adénocarcinome non mucineux ; MAC : adénocarcinome avec présence de mucine extra-cellulaire. miMAC : adénocarcinome avec présence mucine entre 1 et 50% ; maMAC : adénocarcinome avec présence mucine au-dessus de 50% ; SRC : cellule en bague à chaton

Variable	N	NMC N = 216 (50%)	MAC N = 216 (50%)			P
			miMAC N = 83 (38%)	maMAC N = 133 (62%)	Total	
Age (années)	432	60 (53, 68)	62 (52,67)	60 (54, 67)	60 (53, 57)	0,40
Indice de Masse Corporelle (kg/m <sup>2</sup> ) Données manquantes	428	24,5 (21,4 ; 27,2) 3	23,9 (21,4 ; 28,4) 0	23,9 (21,8 ; 27,6) 1	23,9 (21,6 ; 27,8) 1	0,74
Score ASA	432					0,80
1		41 (19%)	22 (27%)	27 (20%)	49 (23%)	
2		149 (69%)	51 (61%)	93 (70%)	144 (67%)	
3		25 (12%)	10 (12%)	12 (9%)	22 (10%)	
4		1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1 (0,5%)	
Localisation tumeur primitive	432					0,64
Droite		66 (31%)	30 (36%)	45 (34%)	75 (35%)	
Non-droite		143 (66%)	52 (63%)	83 (62%)	135 (62%)	
Rectum sous-douglassien		7 (3,2%)	1 (1,2%)	5 (3,8%)	6 (2,8%)	
Histologie tumeur primitive	432					< 0,001
ADK conventionnel miMAC		212 (98%)	78 (94%)	0	78 (36%) 78	
ADK cribiforme		1 (0,5%)	0	0	0 (0%)	
ADK mucineux (OMS : > 50%) maMAC		0 (0%)	1 (1,2%)	123 (92%)	124 (57%) 123	
miMAC					1	
Carcinome à SRC (SRC > 50%) miMAC		3 (1,4%)	4 (4,8%)	10 (7,5%)	14 (6,5%) 4	
maMAC					10	
Présence cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive [1 à 100%]	432					< 0,001
Oui		4 (1,9%)	6 (7,2%)	20 (15%)	26 (12%)	
Non		212 (98,1%)	77 (93%)	113 (15%)	190 (88%)	
Grade histologique tumeur primitive	342					0,003
G1 : bien différencié		61 (30%)	21 (27%)	21 (35%)	42 (31%)	
G2 : moyennement différencié		128 (62%)	44 (57%)	23 (38%)	67 (49%)	
G3 : peu différencié		15 (7,3%)	12 (16%)	14 (23%)	26 (19%)	
G4 : indifférencié		1 (0,5%)	0 (0%)	2 (3,3%)	2 (1,5%)	
Données manquantes		11	6	73	79	
Envahissement ganglionnaire	424					0,15
Oui (N+)		125 (59%)	59 (71%)	79 (62%)	138 (65%)	
Non (N-)		88 (41%)	24 (29%)	49 (38%)	73 (35%)	
Données manquantes		3	0	5	5	
Mutation KRAS	372					0,012
Mutée		75 (42%)	39 (54%)	67 (55%)	106 (55%)	
Non mutée		104 (58%)	33 (46%)	54 (45%)	87 (45%)	
Données manquantes		37	11	12	23	
Mutation NRAS	317					0,51
Mutée		9 (5,5%)	4 (6,7%)	2 (2,2%)	6 (4%)	
Non mutée		155 (94,5%)	56 (93%)	91 (98%)	147 (96%)	
Données manquantes		52	23	40	63	
Mutation BRAF	297					0,11
Mutée		14 (10%)	8 (13%)	18 (19%)	26 (16%)	
Non mutée		125 (90%)	53 (87%)	79 (81%)	132 (84%)	
Données manquantes		77	22	36	58	
Statut MMR	333					0,002
MSS		154 (96%)	62 (89%)	88 (85%)	150 (87%)	
MSI		6 (3,8%)	8 (11%)	15 (15%)	23 (13%)	
Données manquantes		56	13	30	43	

Survenue des MP	432					0,63
Synchrone		120 (56%)	39 (47%)	86 (65%)	125 (58%)	
Métachrone		96 (44%)	44 (53%)	47 (35%)	91 (42%)	
Métastases non-péritonéales associées	431					0,068
Oui		90 (42%)	37 (45%)	35 (26%)	72 (33%)	
Données manquantes		1	0	0	0	
Chimiothérapie néoadjuvante	432					0,75
Oui		196 (91%)	74 (89%)	120 (90%)	194 (90%)	
Non		20 (9%)	9 (11%)	13 (10%)	22 (10%)	
Nb de cycles néoadjuvants	368	5 (4, 7)	5 (4,7)	5 (4,7)	5 (4, 7)	0,75
Données manques		32	11	21	32	
Anti-VEGF avant CRS±CHIP	390					0,19
Oui		73 (37%)	41 (55%)	44 (37%)	85 (44%)	
Non		123 (63%)	42 (45%)	89 (63%)	131 (56%)	
Anti-EGFR avant CRS±CHIP	390					<b>0,007</b>
Oui		57 (29%)	9 (12%)	25 (21%)	34 (18%)	
Non		139 (71%)	65 (88%)	95 (79%)	160 (82%)	
Réponse morphologique à la chimiothérapie néoadjuvante	305					<b>0,002</b>
Réponse		97 (63%)	32 (43%)	34 (28%)	66 (43%)	
Stable		45 (29%)	23 (31%)	44 (37%)	67 (44%)	
Progression		11 (7,2%)	6 (8,1%)	13 (11%)	19 (12%)	
Données manquantes		43	13 (18%)	29 (24%)	42	
ACE avant CRS±CHIP (en mg/L)	380	3 (1, 6)	3 (2, 13)	5 (2, 16)	4 (2, 15)	0,72
Données manquantes		53	29	42	71	
CA19.9 avant CRS±CHIP (en mg/L)	277	17 (10, 32)	22 (10, 35)	18 (8, 64)	20 (10, 52)	0,41
Données manquantes		68	34	53	87	
Période de chirurgie	432					0,73
2007 – 2011		34 (16%)	13 (16%)	22 (17%)	35 (16%)	
2012 – 2016		92 (43%)	37 (45%)	62 (47%)	99 (46%)	
2016 – 2020		90 (42%)	33 (40%)	49 (37%)	82 (38%)	
Cytologie pré-CRS±CHIP	432					0,25
Négative		81 (38%)	31 (37%)	41 (31%)	72 (33%)	
Positive		25 (12%)	9 (11%)	29 (22%)	38 (18%)	
Non faite		107 (50%)	43 (52%)	62 (47%)	105 (49%)	
Données manquantes		3	0	1 (0,8%)	1	
PCI durant la CRS±CHIP	432	7 (3, 11)	8 (5, 14)	10 (5, 16)	9 (5, 16)	<b>&lt; 0,001</b>
PCI sous-groupes	432					<b>0,005</b>
< 11		153 (71%)	50 (60%)	73 (55%)	123 (57%)	
11-15		32 (15%)	13 (16%)	24 (18%)	37 (17%)	
> 15		31 (14%)	20 (24%)	36 (27%)	56% (26%)	
Durée CRS sans CHIP (en min)	399	330 (250, 390)	330 (270, 390)	305 (256, 390)	330 (258, 390)	0,72
Données manquantes		24	2	7	9	
Réalisation CHIP	432					0,63
Oui		196 (91%)	75 (90%)	118 (89%)	193 (89%)	
Non		20 (9%)	8 (10%)	15 (11%)	23 (11%)	
CC-score	432					0,17
CC-0		209 (97%)	77 (93%)	126 (95%)	203 (94%)	
CC-1		7 (3%)	6 (7%)	7 (5%)	13 (6%)	
Nombre d'organes réséqués	412					0,73
0		27 (13%)	9 (11%)	12 (9,5%)	21 (10%)	
1		58 (28%)	22 (28%)	41 (33%)	63 (31%)	
2		63 (31%)	27 (34%)	34 (27%)	61 (30%)	
3		40 (10%)	10 (12%)	25 (20%)	35 (17%)	
4		12 (6%)	8 (10%)	9 (7,5%)	17 (8,3%)	
> 4		6 (3%)	4 (5,0%)	5 (4,0%)	9 (4,7%)	
Données manquantes		10	3	7	10	

Durée d'hospitalisation	430	17 (13, 27)	17 (12, 24)	17 (13, 26)	17 (12, 26)	0,92
Données manquantes		2	0	0	0	
Complications sévères à 90 jours (selon CTCAE)	432	124 (57%)	40 (48%)	73 (55%)	113 (52%)	0,29
Réintervention pour complications	251	67 (54%)	25 (53%)	35 (43%)	60 (47%)	0,23
Oui		67 (54%)	25 (53%)	35 (43%)	60 (47%)	
Données manquantes		93	36	52	88	
Drainage radiologique pour complications	250					0,025
Oui		62 (51%)	17 (36%)	30 (37%)	47 (37%)	
Données manquantes		94	36	52	88	
Mortalité à 90 jours	432	6 (2,8%)	3 (3,6%)	1 (0,8%)	4 (1,9%)	0,52
Réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante	334					<b>0,046</b>
Complète		55 (31%)	15 (25%)	16 (17%)	31 (20%)	
Majeur		51 (28%)	20 (34%)	34 (35%)	54 (35%)	
Mineure		59 (33%)	19 (32%)	29 (30%)	48 (31%)	
Absence de réponse		14 (7,8%)	5 (8%)	17 (18%)	22 (14%)	
Données manquantes		17	15	24	39	
Chimiothérapie adjuvante	432					0,14
Oui		159 (75%)	28 (34%)	38 (29%)	146 (69%)	
Non		52 (25%)	54 (66%)	92 (71%)	66 (31%)	
Données manquantes		5	1	3	4	
Suivi (en mois)	432	37 (23, 66)	29 (18, 53)	35 (20, 61)	32 (20,60)	0,14

**Tableau 2.** Caractéristiques clinico-pathologiques et oncologiques des patients après appariement sur score de propension.

NMC : adénocarcinome non mucineux ; MAC : adénocarcinome avec présence de mucine extra-cellulaire ; ADK : adénocarcinome ; SRC : signet-ring cell = cellules en bague à chaton ; miMAC : adénocarcinome avec composante de mucine extra-cellulaire entre 1 et 50% ; maMAC : adénocarcinome avec composante de mucine extra-cellulaire entre  $\geq 50\%$ .

Un patient est classé ADK mucineux selon l'OMS et miMAC à la relecture. Son taux de mucine avoisine les 50%.

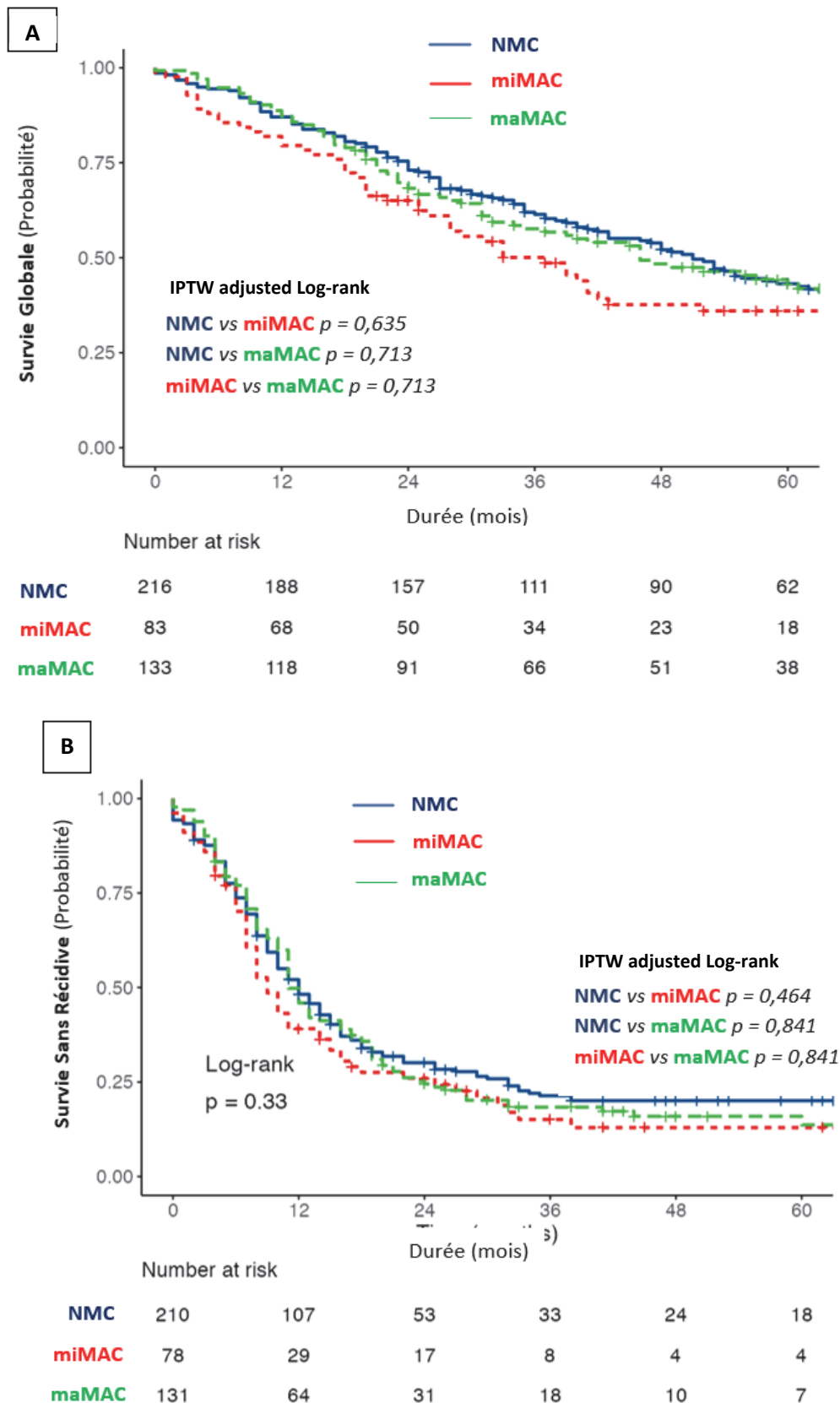
La valeur de p correspond à la comparaison entre la cohorte MAC et NMC.

Les données pour les cohortes miMAC et maMAC sont données à titre indicatif.

<sup>1</sup> n (%); Median (IQR)

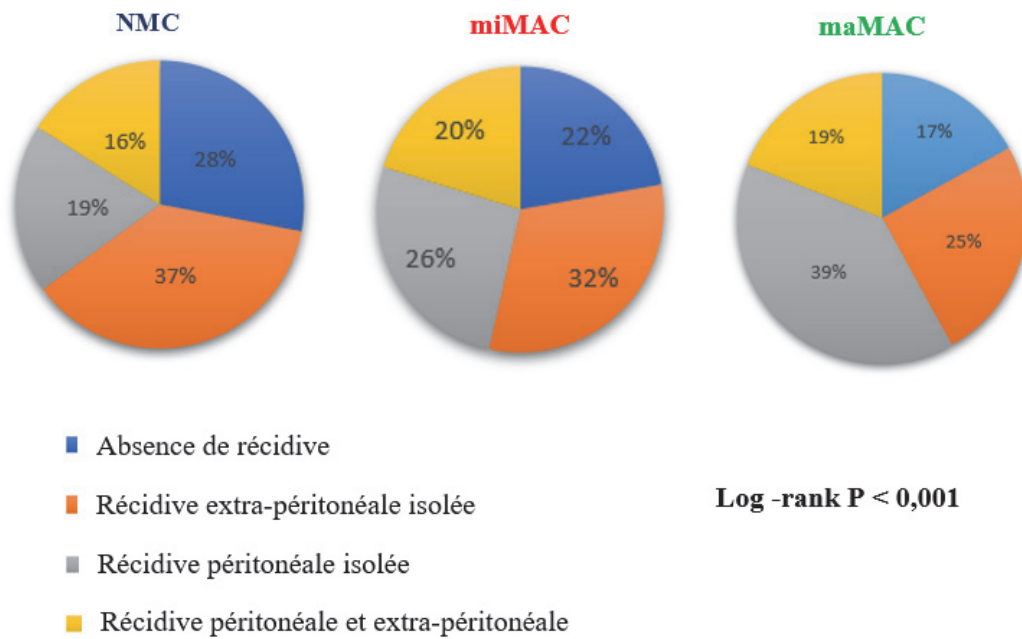
<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

<sup>3</sup> False discovery rate correction for multiple testing



**Fig 7.** Courbes de survie estimée selon Kaplan Meier de la **survie globale** (A) et de la **survie sans récidive** (B) à partir de cohortes appariées par score de propension concernant l'impact du sous-groupe histologique.

Les survies sont présentées après régressions logarithmique selon Cox. Le p-value "par paire" est ajusté selon la méthode Holm.



**Fig. 8.** Sites de récurrence selon le sous-groupe histologiques (NMC n = 339, miMAC n = 83, maMAC n = 133). 8 sites de récurrence inconnus dans le groupe NMC, 3 dans le groupe miMAC et 1 dans le groupe maMAC.

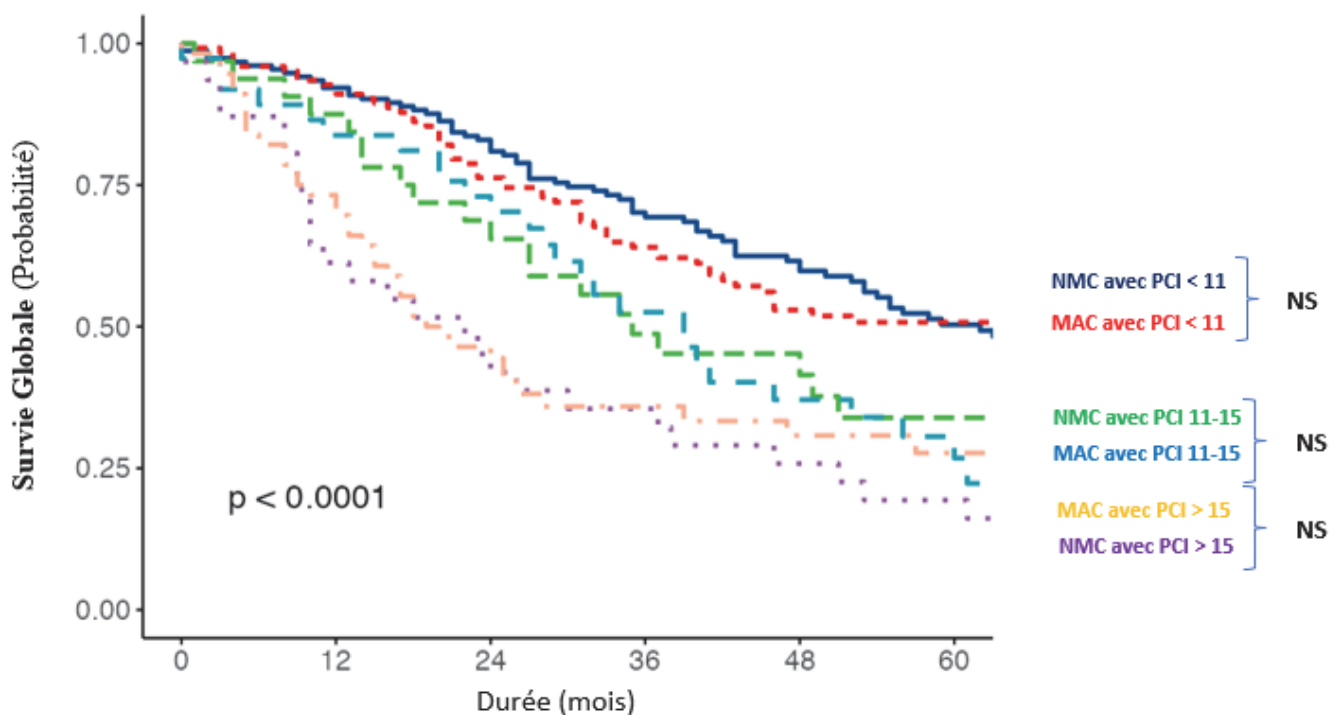


Variable	Analyse univariée (HR, IC 95%)	P	Analyse multivariée (HR, IC 95%)	P
PCI [11 – 15]	1,70 (1,21 – 2,38)	<b>0,002</b>	1,85 (1,31 – 2,61)	<b>&lt; 0,001</b>
PCI > 15	2,65 (1,98 – 3,55)	<b>&lt; 0,001</b>	2,84 (2,10 – 3,83)	<b>&lt; 0,001</b>
miMAC	1,28 (0,92 – 1,77)	0,148	1,09 (0,78 – 1,53)	0,613
maMAC	1,14 (0,86 – 1,51)	0,352	0,81 (0,60 – 1,10)	0,174
SRC positive	2,00 (1,31 – 3,05)	<b>0,001</b>	2,31 (1,47 – 3,61)	<b>&lt; 0,001</b>
Survenue MPs	0,81 (0,63 – 1,04)	0,102	0,82 (0,63 – 1,06)	0,137
Chimiothérapie adjuvante	0,63 (0,48 – 0,81)	<b>0,001</b>	0,58 (0,44 – 0,76)	<b>&lt; 0,001</b>

**Tableau 3.** Analyses univariées et multivariées des facteurs pronostiques de **survie globale** dans l'ensemble de la cohorte.

Variable	Analyse univariée (HR, IC 95%)	P	Analyse multivariée (HR, IC 95%)	P
PCI [11 – 15]	1,49 (1,11 – 2,01)	<b>0,008</b>	1,57 (1,16 – 2,11)	<b>0,003</b>
PCI > 15	2,05 (1,56 – 2,68)	<b>&lt; 0,001</b>	2,13 (1,61 – 2,82)	<b>&lt; 0,001</b>
miMAC	1,24 (0,92 – 1,66)	0,157	1,11 (0,83 – 1,50)	0,480
maMAC	1,08 (0,85 – 1,39)	0,521	0,88 (0,68 – 1,14)	0,345
SRC positive	1,36 (0,92 – 2,02)	0,123	1,39 (0,92 – 2,10)	0,114
Survenue MPs	0,81 (0,65 – 1,01)	0,066	0,84 (0,67 – 1,05)	0,133
Chimiothérapie néoadjuvante	1,03 (0,72 – 1,46)	0,889	1,03 (0,72 – 1,47)	0,872
Chimiothérapie adjuvante	0,54 (0,42 – 0,68)	<b>&lt; 0,001</b>	0,51 (0,40 – 0,65)	<b>&lt; 0,001</b>

**Tableau 4.** Analyses univariées et multivariées des facteurs pronostiques de **survie sans récurrence** dans l'ensemble de la cohorte.

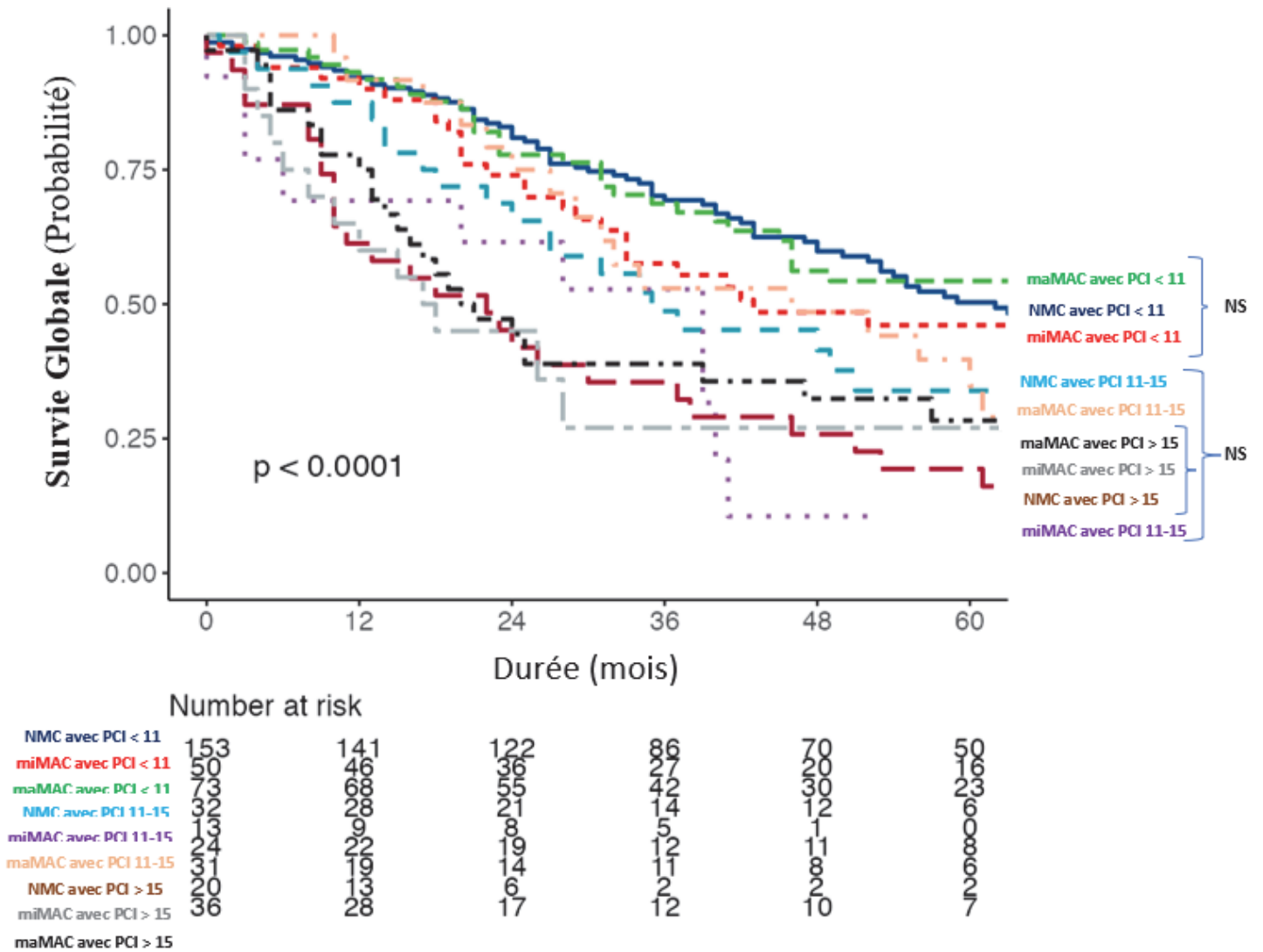


Number at risk

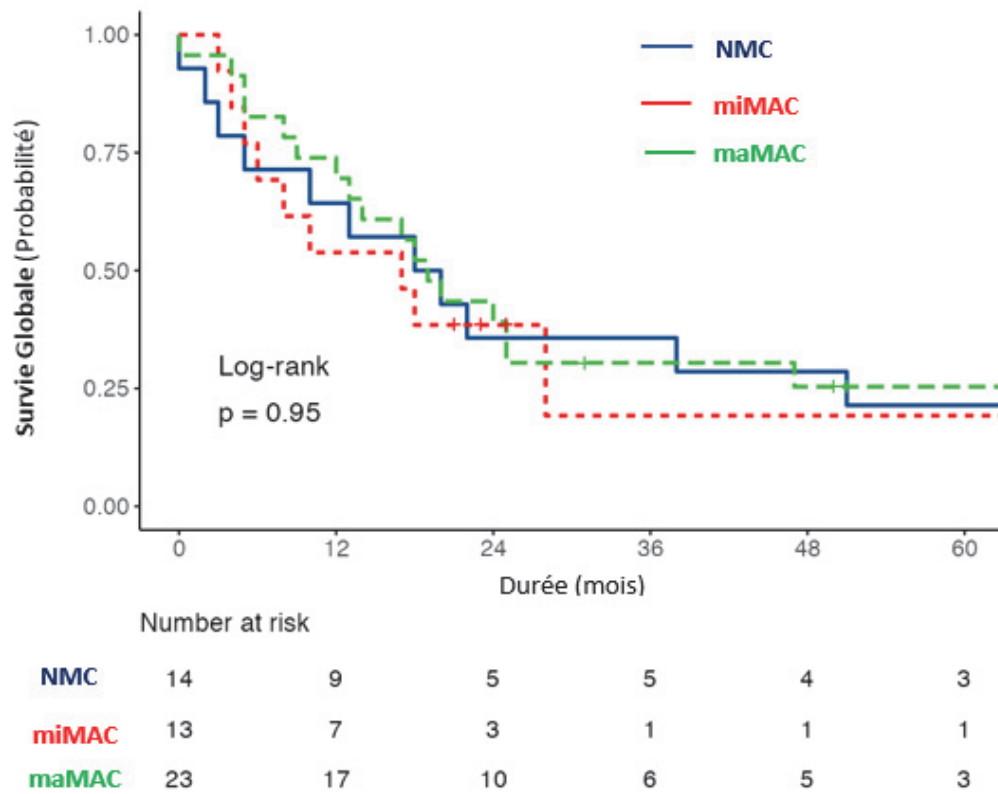
NMC avec PCI < 11	153	141	122	86	70	50
MAC avec PCI < 11	123	114	91	69	50	39
NMC avec PCI 11-15	32	28	21	14	12	6
MAC avec PCI 11-15	37	31	27	17	12	8
NMC avec PCI > 15	31	19	14	11	8	6
MAC avec PCI > 15	56	41	23	14	12	9

**Fig 9.** Courbe de survie estimée selon Kaplan Meier de la **survie globale** entre les cohortes NMC et MAC en fonction de sous-groupes de PCI (< 11 ; 11-15 ; > 15). Aucune différence n'est mise en évidence entre NMC et MAC. Seul le PCI demeure un facteur pronostic indépendant (wHR 1,72 [1,24-2,39] pour PCI [11-15] et wHR 2,61 [1,94-3,50] pour PCI > 15). Des résultats similaires sont retrouvés pour les courbes concernant la survie sans récurrence.

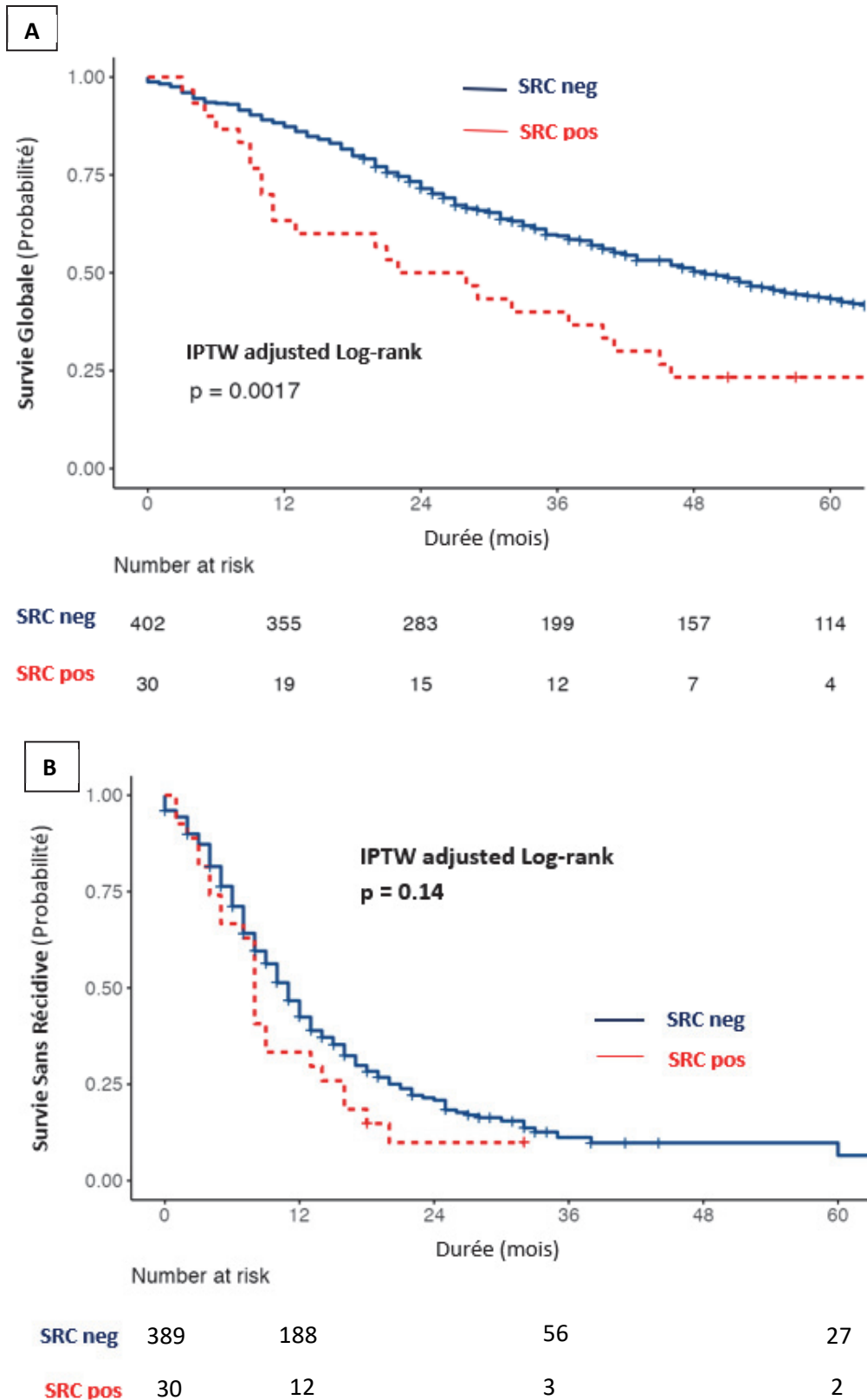
NS : non significatif.



**Fig 10.** Courbe de survie estimée selon Kaplan Meier sur la survie globale entre les cohortes NMC, miMAC et maMAC en fonction de sous-groupes de PCI (< 11 ; 11-15 et > 15). Aucune différence n'est en évidence entre les 3 sous-groupes histologiques. Seul le PCI est un facteur pronostic indépendant (wHR 1,75 [1,25-2,43] pour PCI [11-15] et wHR 2,63 [1,96-3,53] pour PCI > 15). Des résultats similaires sont retrouvés pour les courbes concernant la survie sans récurrence. NS : Non significatif.



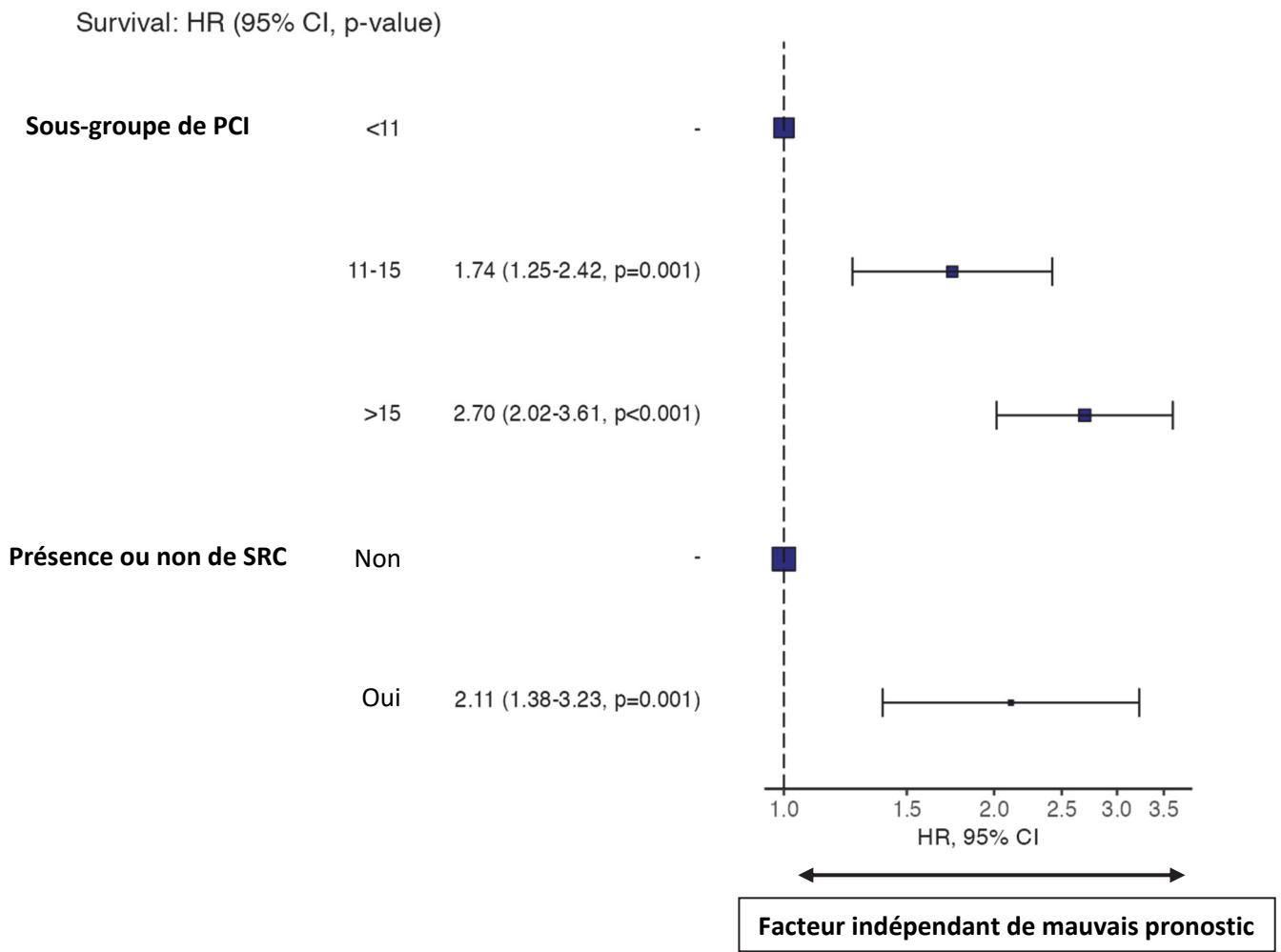
**Fig 11.** Courbe de survie estimée selon Kaplan Meier de la **survie globale** chez les patients avec un PCI supérieur à 20, en fonction du sous type histologique de la tumeur primitive.



**Fig 12.** Courbes de survie estimée selon Kaplan Meier à partir de cohortes appariées concernant l'impact de la présence de cellules en bague à chaton (SRC) sur :

- la **survie globale** (A) : présence de SRC est pas un facteur pronostique péjoratif en survie global (wHR, 1,95 ; IC95, 1,28 – 2,97 ;  $P=0,002$ )
- la **survie sans récidive** (B) : présence de SRC n'est pas un facteur pronostique péjoratif en terme de survie sans récidive (wHR, 1,35 ; IC95, 0,91 – 2,01 ;  $P=0,131$ )

Les survies sont présentées après régression logarithmique selon Cox.



**Fig 13.** Hazard Regression (HR) Plot de l'impact de la présence de cellules en bague à chaton sur la survie globale, en fonction du sous-groupe de PCI.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.**





## RÉSUMÉ

**Contexte** : La chirurgie de cytoréduction (CRS) complète ± Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) offre les meilleurs résultats à long terme pour les patients atteints de métastases péritonéales d'origine colorectale (MPCCR). La stratégie de sélection des patients pour ce traitement manque de clarté, notamment en ce qui concerne le sous-type mucineux. Du fait des propriétés des mucines, les adénocarcinomes mucineux présentent, au diagnostic, des caractéristiques péjoratives (stade TNM et *Peritoneal Cancer Index* (PCI) plus avancés, cellules en bague à chaton (SRC), mutations RAS/RAF et statut MSI plus fréquents, chimiorésistance). De ce fait, nous avons évalué l'impact de la composante mucineuse sur les résultats post-opératoire des MPCCR résecables.

**Objectif** : Déterminer l'impact d'une composante mucineuse dans les MPCCR traitées en intention curative par CRS complète ± CHIP.

**Patients et méthodes** : Au total, 559 patients atteints de MPCCR traités en intention curative entre 2007 et 2020 ont été inclus. Une base de données prospective, bi-centrique a été analysé rétrospectivement. Après appariement par un score de propension sur les principaux facteurs pronostiques, 216 adénocarcinomes non mucineux (NMC) et 216 adénocarcinomes mucineux (MAC) ont été comparés. Le groupe MAC a été divisé en composante mucineuse majoritaire (maMAC, >50% de cellules mucineuses) ou minoritaire (miMAC, < 50%).

**Résultats** : Après appariement, les groupes étaient comparables hormis pour le PCI médian, plus élevé dans le groupe MAC (9 vs 7 ;  $P < 0,001$ ). Les réponses morphologiques et histologiques à la chimiothérapie préopératoire étaient significativement diminuées dans le groupe MAC. Bien que la médiane de survie avant appariement soit plus faible dans le groupe MAC (57 vs 41 mois ;  $P = 0,008$ ), la présence de mucine n'était pas un facteur indépendant de mauvais pronostic après appariement ( $P = 0,42$ ), que ce soit dans le groupe maMAC (wHR1,14 ; 0,86-1,50 ;  $P = 0,369$ ) ou miMAC (wHR1,23 ; 0,88-1,70 ;  $P = 0,222$ ). La survie sans récurrence n'était pas impactée par la présence de mucine. La présence de SRC et un score PCI >15 étaient significativement associés à une moins bonne survie (wHR1,95 ; 1,28-2,97 ;  $P = 0,002$  et wHR2,84 ; 2,10-2,84 ;  $P < 0,001$  ; respectivement). Aucune différence de morbi-mortalité à 90 jours n'était retrouvée (57% vs 52% ;  $P = 0,29$  et 2,8% vs 1,9% ;  $P = 0,52$  ; respectivement)

**Conclusion** : Le caractère mucineux des MPCCR détermine, au diagnostic, des formes plus avancées de la maladie. Néanmoins, la présence de mucine n'influence pas de manière significative la survie globale contrairement au score PCI et à la présence de SRC.

**Mots-clés** : Métastases péritonéales, Cancer colorectal, Mucine, Chirurgie de cytoréduction, Survie.