

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE: 2020

N°142

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État
Mention D.E.S d'Oncologie Médicale

Par **Véronique DEBIEN**
Née le 28 Février 1988 en Russie

**Exploration du rôle pronostique du ratio
neutrophiles/lymphocytes sanguin et analyse du
microenvironnement tumoral dans les tumeurs
neuroendocrines pancréatiques bien différenciées**

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KURTZ
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gabriel MALOUF



1 **FACULTÉ DE MÉDECINE** (U.F.R. des Sciences Médicales)

• **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
 • **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
 • **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
 • **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
 (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
 (1989-1994) M. VINCENDON Guy
 (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
 (3.10.01-7.02.11) M. LUDS Bertrand
 • **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
 • **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition JANVIER 2019
Année universitaire 2018-2019

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
 M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe PO001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif PO191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel PO002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu PO003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent PO186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe PO004	RPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimak PO005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques PO006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas PO007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy PO008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECKMEUR François PO009	RPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice PO192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles PO013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume PO178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal PO014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	46.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric PO187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly PO016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François PO017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan PO018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice PO020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile PO022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Annie P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie-traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale : option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépat-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	Sinb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGIAHIN P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire

NOM et Prénoms	C5*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Crémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0076	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0080		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0036 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéocartilagine - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MARESCAUX Christian (B) P0097	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sénologie - Hôpital Civil	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP5 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP5 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP5 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Farhat P0106	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP5 CS	• Pôle de Pharmaco-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP5 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Dider P0110	RP5 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil • Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzi Jacques P0112	NRP5 CS	• Pôle d'Imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) • Département de radiothérapie	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0116	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR • Service SAMU-SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP5 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil • Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0121	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP5 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0122	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou • Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP5 CS	• Pôle de Biologie • Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0164	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaires / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil CS • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 Dir : Directeur (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud MO001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO108		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier MO112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy MO110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi MO005 (Diapo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO007		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent MO009		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier MO002		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn MO012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO018		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie MO016		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel MO100 (Diapo → 15.09.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLE Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FLISETTI Denis MO025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie MO114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey MO034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et - Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie MO101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0069		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0038		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LEPILLER Quentin M0104 (Drape → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie : Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline 4p. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEDEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Aina M0066	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0036	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02	Chirurgie Infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Prs RASMUSSEN Anne	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0062	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0106	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01,09,15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0107	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaires / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Services de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie* (membre de l'institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans* (1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans* (1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans* (1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2015-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IJURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHÉ Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRÖSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernst (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KERN André (Virologie) / 01.09.99	WILK André (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Généraliste) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC - Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.55.07.08
- **HC - Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- **HP - Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- **Hôpital de La Roberteau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" : 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président Kurtz, président de cette thèse. Je vous suis reconnaissante pour l'accueil que vous m'avez réservé, et ce depuis mon externat. Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises tant sur l'enseignement théorique que sur la prise en charge des patients. Je reste admirative de votre passion pour ce métier.

A Monsieur le Professeur Malouf, directeur de ma thèse. Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail de longue haleine. Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre équipe et de m'avoir épaulé dans mon initiation de la vie de jeune médecin chercheur.

A Monsieur le Professeur Goichot, merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est au sein de votre service, jeune externe, que j'ai pu réellement découvrir la médecine et faire connaissance avec les tumeurs neuroendocrines. Je vous remercie pour vos conseils et votre expertise si précieuse dans le domaine des tumeurs neuroendocrines.

À Madame la Professeur Chenard, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Chaque moment passé à vos côtés m'ont apporté de nouvelles connaissances. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien.

A Monsieur le Docteur Addeo, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre intérêt envers le sujet de la thèse et surtout pour votre application quotidienne dans la prise en charge curative des patients oncologiques.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse à travers ce long parcours :

A Luz, pour m'avoir aidé dans l'élaboration et le recueil des données.

A Monsieur le Docteur Severac, pour son aide dans l'analyse statistique.

A Guillaume, pour son aide précieuse, expertise irremplaçable de la bio-informatique, son soutien et disponibilité

À l'équipe de CRB de CHU de Strasbourg, pour leur aide dans l'établissement de la base des données et leur implication dans le projet de biologie moléculaire.

À Véronique et Marie, pour leur aide dans l'avancement administratif du projet et leur participation dans le recueil des consentements.

Merci à tous les médecins, rencontré au cours de mon parcours d'interne, grâce à qui je me suis formée en oncologie et en médecine de façon générale : Dr Zervos, Dr Decock, Dr Serra, Dr Goldbard, Dr Dalmas et Dr Taquet, Dr Schuster.

À Dr Philippe Barthélemy pour son énergie communicative et passion pour une oncologie nouvelle. Son intérêt et implication pour la recherche clinique est contagieuse.

A Monsieur le Professeur Bergerat, j'ai eu beaucoup de chance d'avoir pu commencer mon parcours de jeune oncologue sous votre autorité.

Au Monsieur le Professeur Petit, pour son expertise, son enseignement et son soutien.

Par-delà des représentants émérites, j'ai eu la possibilité et la chance de rencontrer et de m'enrichir auprès d'équipes professionnelles formidables qui ont partagé la plus grande part de mon quotidien.

Je remercie chaleureusement le Professeur Herbrecht, le Professeur Schneider, le Professeur Noel et le Professeur Massard de m'avoir accueilli au sein de leurs services respectifs et de m'avoir accompagné dans mon développement professionnel au cours de mes différents stages d'internat.

Je remercie l'équipe paramédicale d'hématologie et leurs médecins (Cécile, Marie-Pierre, Bruno, Karine, Élise, Blandine, Professeur Fornecker, Dr Amé), grâce à qui nous avons toujours le sentiment d'appartenir à une grande famille.

A toutes les filles de l'hospitalisation et de l'hôpital de jour, merci pour ces belles rencontres, ces rires et moments de partage au quotidien.

L'internat m'a également permis de partager des moments personnels inoubliables:

A Élise, devenue plus qu'une collègue, je suis tellement ravie de pouvoir travailler avec toi !

A Anne, une personne extraordinaire tout simplement

A Émilie, merci de me supporter au quotidien ces derniers mois !

A Agathe, merci d'avoir partagé des soirées de galère de début d'internat avec moi

A mes co-internes : Justine, Laure, Fréd, Clara, Lucile, Camille, Thomas, Philippe, Hugo, Jonathan, Laura, Sophie.

Enfin je remercie tous celles et ceux qui me sont chers et qui m'ont soutenus et encouragés depuis toujours et encore plus ces derniers mois pendant cette période difficile :

- à mes parents et mes sœurs Lucie, Tatiana et Claire
- à Jaja
- à Masia, mon plus fidèle admirateur depuis tant d'années
- à surtout à Ludovic

Liste des tables et figures

Tableau 1 : Liste des travaux avec les différents seuils de ratio neutrophiles sur lymphocytes dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Figure 1: Présentation des différents types de neutrophiles identifiables dans le sang périphérique humain en absence de maladie (A), dans le sang périphérique humain en cas de cancer (B) et dans les tissus tumoraux humains (C.) Avec la liste des abréviations spécifiques à la figure. *D'après Silvestre-Roig et al., Cell, 2019.*

Figure 2: Schématisation du switch immunosuppressive. *D'après Zvi Granot and Zvi G. Fridlender, Cancer Research, 2015*

Figure 3 : Présentation schématique des interventions tumeurs spécifiques de neutrophiles. *D'après Liang et al., Cancer Immunology Research, 2016*

Figure 4 : Schématisation des trois voies d'activation du complément. *D'après Dunkelberger et Song, Cell, 2010.*

Liste des abréviations

ARN	Acide ribonucléique
ATRX	Alpha-thalassémie/mental retardation syndrome,
CNE	Carcinome neuroendocrine
DAXX	Death domain-associated protein 6
IHC	Immunohistochimie
MCP Counter	Microenvironment cell populations-counter
MET	Microenvironnement tumoral
NAT	Neutrophiles associés à la tumeur
PNN	Polynucléaires neutrophiles
R-GETNE	Spanish group of neuroendocrine and endocrine tumors registry
RNL	Ratio neutrophiles sur lymphocytes
ROC	Receiver operating characteristic
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TNEp	Tumeur neuroendocrines pancréatiques
TNF α	Tumor necrosis factor α
TNM	Tumor-node- metastasis
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Table des matières

Liste des tables et figures	19
Liste des abréviations	20
I. Introduction	22
II. Étude bibliographique	23
a. Ratio des neutrophiles sur lymphocytes dans les tumeurs solides et les tumeurs neuroendocrines pancréatiques	24
1. RNL dans les tumeurs solides	24
2. RNL dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques	24
b. Les implications des neutrophiles associés à la tumeur et le cancer	27
c. La place du complément dans le microenvironnement tumoral et ses interactions avec la tumeur	31
III. L'association du ratio des neutrophiles sur lymphocytes sanguins et les neutrophiles infiltrant la tumeur avec le potentiel métastatique dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées.	34
a. Présentation de l'étude	34
IV. Discussion et perspectives	35
V. Conclusion.....	37
Bibliographie.....	39
ANNEXE 1.....	42

I. Introduction

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) sont des tumeurs rares (1). Ces tumeurs ne concernent que 1 à 3% de toutes les tumeurs pancréatiques, avec en chef de file l'adénocarcinome pancréatique classique (2). Selon la dernière classification de l'OMS de 2017, les TNEp se classent selon leur différenciation et l'index de prolifération définie par le pourcentage de Ki67. Ainsi les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs bien différenciées de grade 1 à 3, alors que les carcinomes neuroendocrines (CNE) sont des tumeurs peu différenciées de grade 3 (Ki67>20%) (3). La survie à 5 ans pour les TNEp, tous stades confondus, est estimée à 50%, avec une médiane de survie à 60 mois (1). Si le pronostic demeure sombre à court terme pour les carcinomes, l'histoire naturelle des tumeurs bien différenciées est plutôt indolente. Dans l'objectif de proposer un suivi et une prise en charge optimale, il est ainsi indispensable d'identifier des biomarqueurs de mauvais pronostic (4). De plus, par manque de symptômes spécifiques, le diagnostic de ces tumeurs se fait au stade métastatique dans 42-72% des cas (5,6). Il est donc important de comprendre les mécanismes moléculaires associés à l'évolution métastatique.

De nombreuses données commencent à émerger sur l'importance de microenvironnement tumoral (MET) dans l'évolution de la pathologie oncologique. C'est le cas du ratio des neutrophiles sur lymphocytes (RNL) décrit comme un biomarqueur accessible reflétant l'immunité de l'hôte vis-à-vis de la tumeur (7).

Dans l'article qui suit, nous avons conduit une étude rétrospective portant sur les patients atteints d'une TNEp bien différenciée, pris en charge dans la région d'Alsace sur une période allant du 01/01/2008 au 01/01/2019. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique du RNL, puis dans un second temps, d'analyser

les données publiquement disponibles de séquençage d'ARN des tumeurs primitives et des métastases afin d'évaluer le microenvironnement tumoral (8,9).

II. Étude bibliographique

Le grade tumoral est le facteur pronostic principalement décrit dans les tumeurs et carcinomes neuroendocrines. En effet, les patients atteints d'un carcinome ou de tumeurs neuroendocrines de grade 3 ont une survie globale plus péjorative que ceux atteints d'une TNEp de grade 1 ou 2 (1).

Plusieurs études se sont intéressées au risque de rechute après un traitement curatif chirurgical. Les facteurs de risque de rechute identifiés et décrits sont ceux de la classification TNM, à savoir, une taille classant la tumeur en T3 ou T4, l'atteinte ganglionnaire (N1) et l'index de prolifération élevé (10–14).

En ce qui concerne les facteurs pronostiques de survie, en plus du grade de la tumeur, c'est l'extension de l'atteinte métastatique et de la présence des symptômes qui ont été décrits comme associé à la survie globale (3).

Ces dernières années, des altérations moléculaires ont été rapportées comme étant des facteurs pronostiques de la survie, notamment la perte de DAXX et de ATRX, qui sont bien décrits comme facteurs pronostiques dans les tumeurs bien différenciées (15–17).

Le ratio des neutrophiles sur lymphocytes, décrit pour plusieurs pathologies oncologiques, apparaît comme facteur pronostique accessible.

a. Ratio des neutrophiles sur lymphocytes dans les tumeurs solides et les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

1. RNL dans les tumeurs solides

Le RNL est défini comme étant le rapport entre le compte absolu des neutrophiles divisé par le compte absolu des lymphocytes obtenus après la réalisation d'une formule sanguine sur une prise de sang périphérique. Il est donc considéré comme un biomarqueur accessible et peu invasif. Son rôle pronostique a été évalué dans de nombreuses pathologies, dont les cancers solides (18,19).

Dans une méta-analyse réalisée en 2014 par Templeton et ses collègues, les auteurs se sont intéressés à l'étude de la valeur pronostique du RNL dans tout type de tumeurs solides (20). Il est important de noter que seulement 26% des études recensées dans cette méta-analyse sont des études prospectives. La valeur pronostique de RNL a donc essentiellement été évaluée dans le cadre d'études rétrospectives. Néanmoins, le critère principal d'évaluation est la survie globale (SG) dans 79% des cas recensés. Les auteurs ont défini une valeur seuil du $RNL > 4$ comme étant un facteur pronostique de la survie sans progression (SSP), mais également pour la survie globale avec un Hazard Ratio = 1,63 (IC 95% = 1,39-1,91) (20).

2. RNL dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Plusieurs équipes se sont intéressées à évaluer le RNL dans les tumeurs et carcinomes neuroendocrines. Néanmoins, toutes avaient des populations hétérogènes, incluant notamment les carcinomes de grade 3 et des patients opérés dans des pays asiatiques (21–27). Une seule étude a évalué le RNL en prospectif, dans une étude monocentrique et sans cohorte externe de validation (25).

Différents seuils de RNL, variant de 1,4 à 3,7, ont été proposés dans chacune de ces études, définis essentiellement par une courbe ROC. Un résumé des caractéristiques de différentes études sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Liste des études évaluant la valeur pronostique des ratios neutrophiles sur lymphocytes dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Article	Population	Remarques	Type d'étude	Nombre de patients : G1,G2,G3	Nombre de patients stade IV	Seuil RNL	Critères	Parametres pour multivarié en plus du NLR	Parametres corrélés avec NLR
Panni 2019	TNEp opérés	cohorte américaine	retrospective, multicentrique	620: 305(64%),152(32%),20(4,2%)	83 (14%)	3,7	RFS, OS	tumor size, adjuvant somatostatine, adjuvant radiotherapy, grade	-
Harimoto 2019	TNEp opérés	cohorte japonaise	retrospective multicentrique	95 : 94 G1-G2 (95,8%) 4 G3 (4,2%)	au moins 2	3,41	RFS	grade, métastases hépatiques opérés d'emblée	Ki67, grade, atteinte ganglionnaire, envahissement lymphatique te nerveux, CD163
Arima 2017	TNEp opérés	cohorte japonaise	retrospective monocentrique	58: 46 (79,3%), 9(15,5%), 3(5,2%)	0	2,4	RFS, OS	tumor size	taille, grade, métastases hépatiques métachrones
Tong 2017	TNEp opérés	cohorte chinoise	retrospective monocentrique	95 : 52(55%), 32(34%), 11(12%)	15 (16%)	1,4	RFS, LN+	pour metastatses ganglionnaires : T, grade	T3/T4, grade 3, thromus tumoral, envahissement ganglionnaire
Gaitanidis 2017	TNEp opérés et non	cohorte américaine	prospective monocentrique	97 : 63 non opérés, 34 opérés ; 2 G3	28 (29,9%)	2,3	PFS	métastases	taille tumorale
Zhou B 2017	TNEp opérés	cohorte chinoise	retrospective monocentrique	172 : 149 G1-G2 (86,6%), 23 G3 (13,4%)	Stade III-IV : 23 (13,4%)	2,31	OS,DFS	grade, stade, R0, envahissement nerveux	grade, stade, localisation tumorale, AKT, R0
Luo 2016	TNEp	cohorte chinoise	retrospective monocentrique	165 : 63(46%), 58(43%), 15(11%)	Stade III-IV: 58 (35%)	2,4	OS	stade I,II vs III,IV; G3	taille, TNM, grade

Plus récemment, l'équipe du groupe espagnol du registre des tumeurs neuroendocrines et endocrines (R-GETNE) a publié un score pronostique composite prédisant la survie sans progression dans les tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales, en cours de traitement par des analogues de la somatostatine (28). Ce score pronostique, accessible en ligne, intègre le RNL. De façon intéressante, en observant l'évolution de la valeur pronostique dans le temps du Ki67 et du RNL, les auteurs ont pu constater que le RNL ne suivait pas une décroissance linéaire au fil du temps, contrairement au Ki67.

Le RNL peut être considéré comme un biomarqueur reflétant l'inflammation systémique liée au cancer. L'importance de l'inflammation dans l'oncogenèse a bien été montrée, tout comme son intervention dans l'angiogenèse ou l'immunité pro-tumorale (29,30).

b. Les implications des neutrophiles associés à la tumeur et le cancer

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des cellules immunitaires, issues de la maturation des progénitures de la lignée myéloïdes. Ils représentent la population de globules blancs la plus nombreuse présente dans le sang périphérique (31). De façon générale, le rôle primaire des neutrophiles a été décrit dans la lutte contre les infections bactériennes. Néanmoins, les recherches récentes ont pu montrer l'importance de ces grandes cellules polylobulées dans d'autres processus inflammatoires comme le cancer (32). Silvestre-Roig et ses co-auteurs ont récemment décrit différents types de PNN au niveau du sang normal, du sang de patients atteints de tumeurs, mais aussi au niveau du microenvironnement tumoral (Figure 2).

L'implication de ces neutrophiles semble majeure dans les différentes situations physiologiques et pathologiques de l'organisme humain et leurs homologues murins.

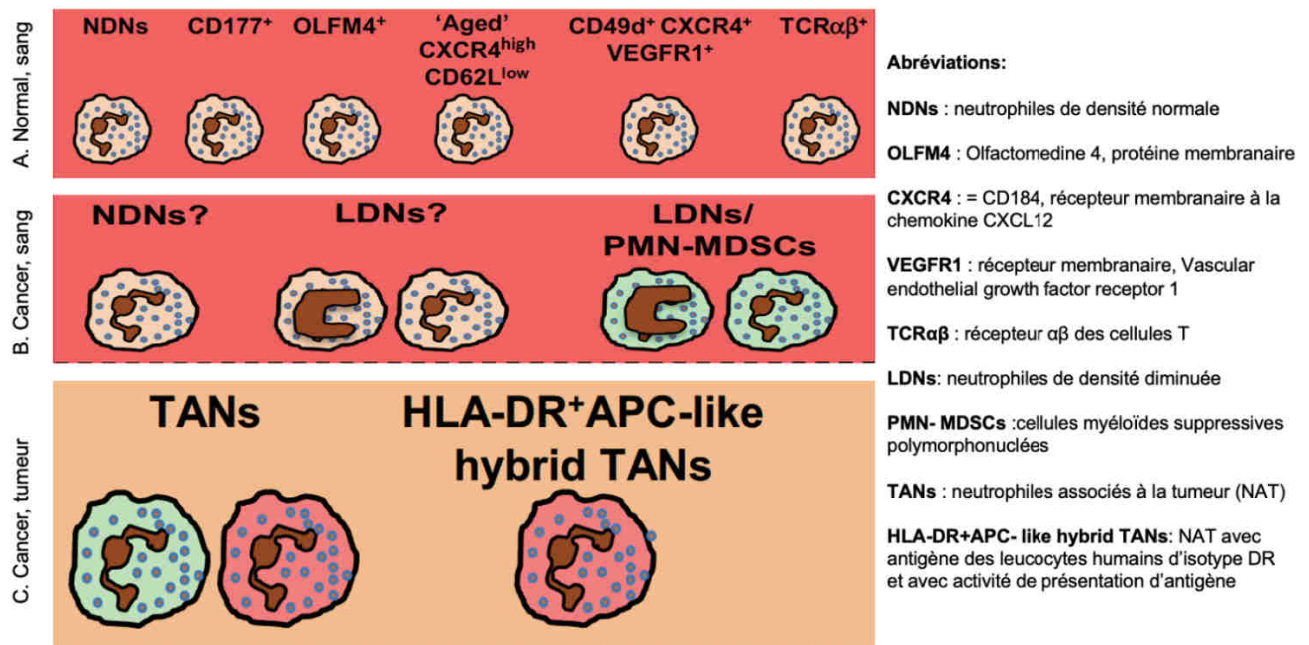


Figure 1: Présentation des différents types de neutrophiles identifiables dans le sang périphérique humain en l'absence de maladie (A), dans le sang périphérique humain en cas de cancer (B) et dans les tissus tumoraux humains (C) Avec la liste des abréviations spécifiques à la figure. D'après Silvestre-Roig et al., Cell, 2019.

On peut donc imaginer que les PNN circulants peuvent également refléter le microenvironnement tumoral. L'étude des neutrophiles associés à la tumeur (NAT) a permis d'identifier deux populations de neutrophiles selon leur rôle dans l'oncogenèse : N1 ou antitumoraux et N2 ou protumoraux (33). Selon le contexte cytokinique, la position de « niche » des neutrophiles suit un switch immunologique leur permettant de passer d'un phénotype vers un autre (34). Ainsi, il a été décrit que le $TGF\beta$ disponible dans le milieu tumoral peut favoriser le switch des TAN de N1 vers N2. Les autres lignes cellulaires comme les macrophages, les lymphocytes T cytotoxiques et même les fibroblastes n'échappent pas aux influences cytokiniques et ainsi dans leur rôle dans la lutte antitumorale.

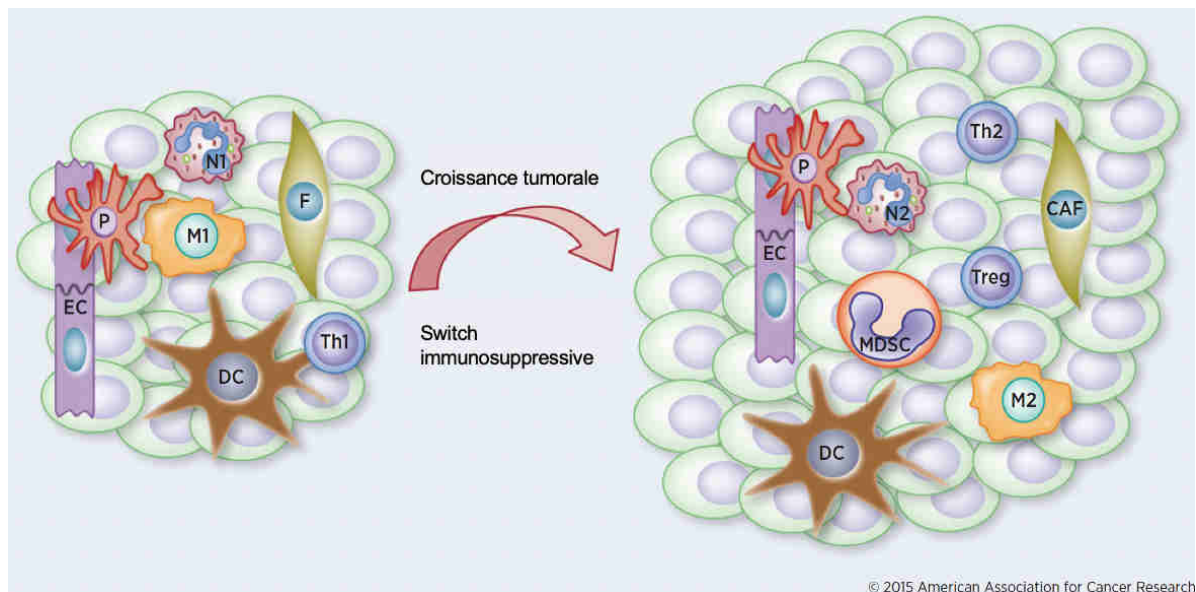


Figure 2: Schématisation du switch immunosuppresseur dans les tumeurs. Grâce à un switch immunosuppresseur, définie par la libération des facteurs et des cytokines comme le $TGF\beta$, les neutrophiles vont intervenir passer de statut N1 vers N2. Ceci provoquera une croissance anarchique et une tolérance vis-à-vis les traitements aux effets secondaires rares, mais grâce, avec risque de décès. D'après Zvi Granot and Zvi G. Fridlender, *Cancer Research*, 2015.

Abréviations : EC : cellules endothéliales, P : M1 : macrophages de type 1, N1 : neutrophiles de type 1, F : fibroblastes, Th1 : lymphocytes Th1, DC : cellules dendritiques, N2 : neutrophiles de type 2, M2 : macrophages de type 2, Treg : lymphocytes T régulateurs, Th2 : lymphocytes Th2, MDSC : cellules myéloïdes suppressives, CAF : fibroblastes associés à la tumeur.

Les mécanismes d'action des NAT sont nombreux. Pour en citer quelques-unes, les NAT ont un rôle dans l'immunosuppression par la réduction de l'abondance des lymphocytes CD8⁺ via le $TNF\alpha$ et le monoxyde d'azote (NO) (7). Ces facteurs sont également des acteurs impliqués dans l'angiogenèse, via la production de VEGF (35). La figure 3 résume les différents fronts d'action et partenaires des NAT.

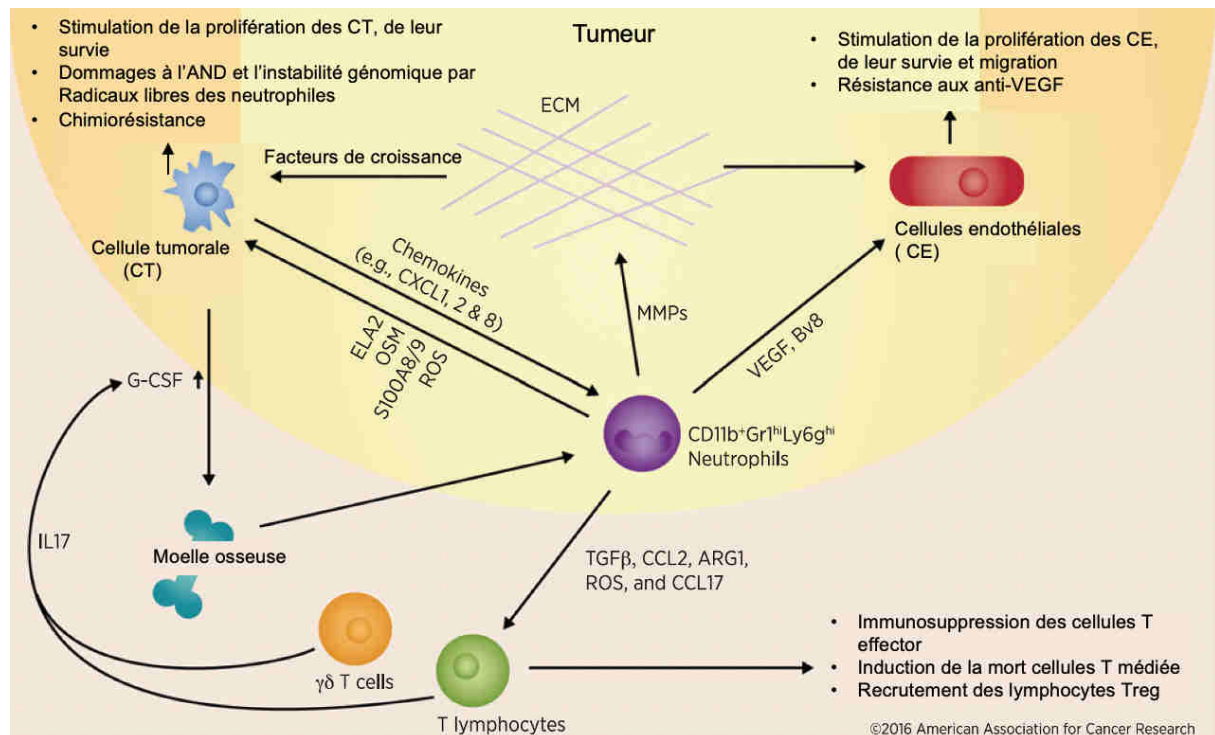


Figure 3 : Présentation schématique des interventions tumeurs spécifiques des neutrophiles. D'après Liang et al. *Cancer Immunology Research*, 2016

Abréviations : G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor, IL17 : interleukine 17, ELA2 : neutrophile elastase, OSM : oncostatin M, ECM : matrice extracellulaire, MMPs : métalloprotéases, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, Bv8 : Bombina variagata peptide 8, TGF β : Tumor Growth Factor b, CCL2 : CC chemokine ligand 2, ARG1 : arginase, ROS : radicaux libres, CCL17 : CC chemokine ligand 17

En plus de se différencier en N1 et N2, les neutrophiles peuvent avoir des positions intratumorales différentes. Les NAT stromaux ou périphériques et intratumoraux auraient probablement des fonctions différentes. En effet, les NAT intratumoraux ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic dans le carcinome rénal à cellules claires, les mélanomes ou encore tout récemment dans les TNEp bien différenciées (33,36). L'étude des NAT n'est pas aisée, car en IHC tout comme en transcriptome, aucun marqueur n'est spécifique des phénotypes de N1 ou N2. Ainsi, les signatures de N1 et de N2 ont essentiellement été décrites dans les souris. Chez l'homme, nous pouvons citer les ligands aux cytokines 2 et 17 (CCL2 et CCL17). Ces marqueurs étant membranaires et extracellulaires, l'utilisation des techniques de l'immunohistochimie (IHC) convient à leur exploration.

De façon générale, l'étude du microenvironnement tumoral s'est souvent basée sur les données de l'IHC. Relativement accessible, à condition d'avoir les bons anticorps, l'IHC permet la visualisation de la répartition des cellules au sein de la tumeur. L'équipe de Milione et de ses collègues a effectué un travail testant de nombreux marqueurs de l'inflammation systémique et des cellules immunitaires (CD3, CD4, CD8, PD-1, PD-L1, HLA-I, HLA-DR, COX-2, pS6, β -caténine, NGFR, α -SMA, CD31) en IHC dans les tumeurs et les carcinomes neuroendocrines gastro-pancréatiques. Leur étude avait permis de montrer que la signature immuno-inflammatoire des carcinomes est différente de celle des tumeurs bien différenciées (37).

Avec l'arrivée des techniques de séquençage de nouvelle génération, l'étude du microenvironnement tumorale est désormais possible grâce à l'analyse du transcriptome. La déconvolution non supervisée de ces données transcriptomiques permet même d'établir des classifications des tumeurs en fonction de leur microenvironnement tumoral. Dans ce travail, nous avons eu recours au Microenvironment Cell Populations-counter (MCP-Counter), un algorithme décrit par l'équipe du Pr. Fridman (9). Cette méthode permet d'inférer la distribution de huit populations immunes (neutrophiles, cellules myéloïdes dendritiques, monocytes, cellules B, cellules NK, lymphocytes cytotoxiques, lymphocytes T CD8+, lymphocytes T) et de deux populations de cellules stromales (cellules endothéliales et fibroblastes) à partir des données du transcriptome.

c. La place du complément dans le microenvironnement tumoral et ses interactions avec la tumeur

Les neutrophiles expriment à leurs surfaces des récepteurs aux différents composants de la voie du complément. La voie du complément est une cascade de

protéines s'activant par différents stimuli dont l'objectif est de participer à la défense de l'organisme contre des agressions comme les infections. Il existe 3 façons de déclenchement de l'activation de la voie du complément : la voie classique, la voie de lectine et la voie alternative, présentées dans la Figure 4 (38). À noter que les 3 voies d'activation du complément convergent vers C3 et C5. Camous et son équipe ont pu montrer une boucle d'activation des neutrophiles via la voie alternative du complément (39). En effet, en activant la voie alternative de complément, les fragments de C5 se forment, et c'est surtout la déposition de C5a et C5b-9 qui va activer davantage les neutrophiles, notamment en augmentant à leur surface la présence des CD11b. De façon général, tout le microenvironnement tumoral est sensible aux différentes molécules du complément, participant ainsi dans des phénomènes de l'angiogenèse et de la promotion des métastases (40). Actuellement en France et dans d'autres centres internationaux, un essai de phase I évalue la tolérance d'un anticorps

anti-C5aR en combinaison avec anti-PDL1 dans un large spectre des tumeurs solides avancées (NCT03665129).

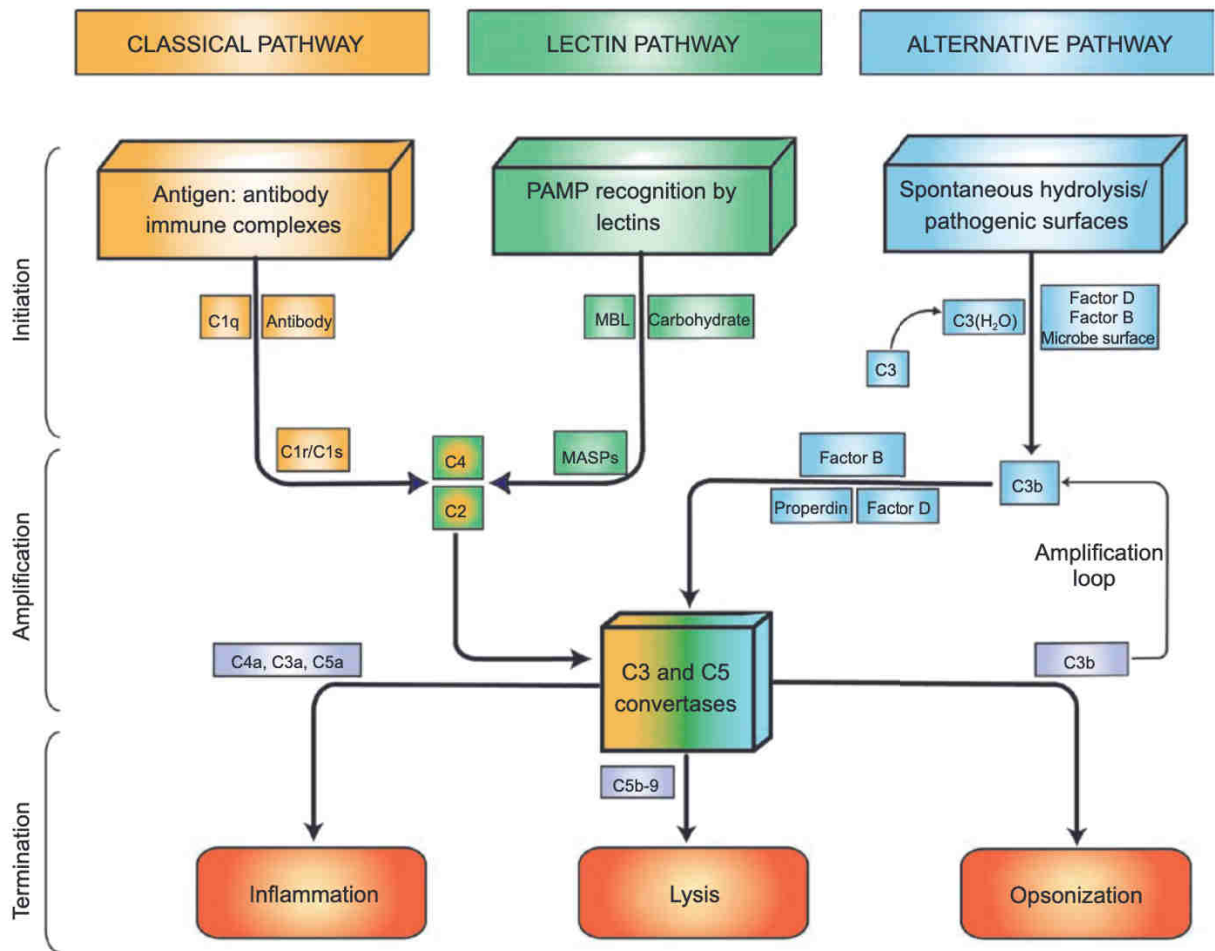


Figure 4 : Schématisation des trois voies d'activation du complément. L'activation du complément peut passer par trois voies : classique, voie la lectine et l'alternative. Elles sont initiées par la reconnaissance des antigènes, des motifs associés aux pathogènes (PAMP) reconnus par les lectines ou par la lyse spontanée après la reconnaissance de surfaces pathogènes, respectivement. Les trois voies convergent vers le complexe de C3 et C5 convertases, qui à leur tour vont permettre, via l'activation d'autres acteurs immunitaires cellulaires et cytokiniques, l'inflammation, la lyse ou l'opsonisation. D'après Dunkelberger et Song, Cell, 2010.

III. L'association du ratio des neutrophiles sur lymphocytes sanguins et les neutrophiles infiltrant la tumeur avec le potentiel métastatique dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées

a. Présentation de l'étude

Le RNL élevé est associé au mauvais pronostic pour de nombreuses tumeurs et semble l'être dans les TNEp. Néanmoins, les seuils proposés dans la littérature sont variables et ont été évalués sur des populations hétérogènes. Nous avons analysé une cohorte rétrospective de TNEp, sur une période de 11 ans, pris en charge dans la région d'Alsace, tous biens différenciées. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies. Dans l'hypothèse que le RNL est associé à une augmentation des neutrophiles, nous avons regardé si les TNEp avec RNL élevées sont plus agressives ou présentent des évolutions métastatiques fréquentes.

N'ayant pas de données de transcriptome de notre cohorte et afin d'évaluer le microenvironnement tumoral par les techniques de déconvolution non supervisées des données de RNA séquençage, nous avons utilisé les données publiquement disponibles (8).

L'article rédigé et tel qu'il est soumis, pour la publication dans European Journal of Cancer, est présenté dans l'Annexe 1.

IV. Discussion et perspectives

Nous avons confirmé sur notre cohorte alsacienne le rôle pronostique du RNL élevé ≥ 4 sur la survie globale dans une population des TNEp bien différenciées. Un seuil à 4 est proche des données disponibles dans la littérature pour d'autres tumeurs. En analyse multivariée, le RNL ≥ 4 dépasse le Ki67 en valeur continue. En plus d'être un facteur pronostique, le RNL élevé a une tendance d'association avec la présence des métastases hépatiques.

Les données de séquençage de l'ARN suggèrent également une abondance des neutrophiles plus élevés dans les métastases hépatiques. L'analyse différentielle de l'expression des gènes entre tumeurs primitives et les métastases a permis de mettre en évidence la surexpression de la voie du complément dans les métastases.

Notre étude a des points de faiblesse. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective avec les biais potentiels liés à ce type d'investigation (41). Nous n'avons pas réalisé de validation externe pour le seuil de RNL ≥ 4 ni d'évaluation prospective. Nous avons tenté d'évaluer l'expression de C3 dans les tumeurs et de métastases hépatiques des TNEp. N'ayant pas de référence dans cette pathologie, nos résultats ne permettent pas de tirer des conclusions de causalité entre le RNL élevé et la présence de complément, mais montrent bien la faisabilité de l'étude de complément en immunofluorescence. L'étape d'après serait de vérifier l'expression d'autres composantes du complément (C5) et la vérification de la présence et la localisation des NAT. Néanmoins, à notre connaissance, c'est le premier travail s'intéressant au microenvironnement tumoral des TNEp bien différenciées à partir des données de transcriptomiques. L'ensemble de nos résultats combinés avec les données de la littérature disponibles ouvrent des perspectives sur les futures explorations du système immunitaire dans ces tumeurs. Ceci d'autant plus que des essais sur d'autres

immunothérapies, comme les inhibiteurs de C5aR, sont en cours d'évaluation en phases précoces.

Finalement, nous ne disposons pas de données sur le statut *DAXX/ATRX* qui ne se fait en routine qu'en cas de doute diagnostique. Les mutations des gènes *DAXX* ou *ATRX* ont un impact pronostique péjoratif dans les TNEp qui a été confirmé ces dernières années (17,15,42). Le lien entre l'immunité notamment innée et la perte de *DAXX* dans les TNEp à ce jour n'a pas été exploré ce jour.

Ainsi, une approche multi-omique permettrait de mieux comprendre la pathologie des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. C'est l'objectif de l'étude CAMUNE (Caractérisation multi-omique des tumeurs et des carcinomes Neuroendocrines pancréatiques), étude enregistrée auprès du comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sous numéro N°7561. Une collection des tumeurs et de leurs métastases congelées et incluses dans la paraffine a été déstockée pour l'exploration du microenvironnement tumoral, identification des sous-groupes moléculaires sur la base des données de séquençage d'ARN et l'étude des altérations épigénétiques.

V. Conclusion.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) sont des tumeurs rares dont l'incidence ne cesse d'augmenter. L'hétérogénéité de l'histoire naturelle, notamment pour les tumeurs bien différenciées, nécessite l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la survie globale. Ainsi, l'architecture du microenvironnement pourrait prédire l'agressivité de la maladie, mais aussi identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Dans notre cohorte, le ratio des neutrophiles sur lymphocytes (RNL) circulants supérieur à 4, déjà décrit dans d'autres types de tumeurs solides, se révèle un biomarqueur robuste de la survie globale pour les patients ayant des tumeurs neuroendocrines pancréatiques avec résection chirurgicale complète. Par ailleurs, un ratio élevé est aussi associé à la présence de métastases hépatiques, mais également à une augmentation du taux des neutrophiles et de la baisse concomitante des lymphocytes circulants des patients. Grâce à une déconvolution des populations immunes au niveau des données transcriptomiques de 83 TNEp primaires et de 30 métastases hépatiques, nous avons pu montrer qu'il existe une différence dans la composition du microenvironnement entre les tumeurs primaires et les métastases hépatiques. De façon intéressante, outre l'enrichissement en neutrophiles, les métastases étaient caractérisées par l'activation de la voie du complément suggérant une interaction entre cette dernière et l'infiltration des métastases hépatiques par les cellules myéloïdes. Ces données suggèrent l'importance de l'immunité innée dans l'évolution métastatique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

VU et approuvé
Strasbourg, le 09-07-2020
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le 23 06 2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Kurtz

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Pôle d'Oncologie et d'Hématologie
Professeur Jean-Emmanuel KURTZ
Secrétariat : Tél. 03 88 12 76 62 - Fax 03 88 12 76 69
Email : j-emmanuel.kurtz@chru-strasbourg.fr
N° ADEL : 6110 7404 5 - N° RPPS : 1000243620 1

Bibliographie

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. *WHO Classif Tumours Dig Syst* [Internet]. 2010 [cité 23 oct 2019];(Ed. 4). Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113051318>
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
4. Jensen RT, Bodei L, Capdevila J, Couvelard A, Falconi M, Glasberg S, et al. Unmet Needs in Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):26-36.
5. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. janv 2014;15(1):e8-21.
6. Lombard-Bohas C, Yao JC, Hobday T, Van Cutsem E, Wolin EM, Panneerselvam A, et al. Impact of Prior Chemotherapy Use on the Efficacy of Everolimus in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-3 Trial. *Pancreas*. mars 2015;44(2):181-9.
7. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol*. 2019;9:1146.
8. Alvarez MJ, Subramaniam PS, Tang LH, Grunn A, Aburi M, Rieckhof G, et al. A precision oncology approach to the pharmacological targeting of mechanistic dependencies in neuroendocrine tumors. *Nat Genet*. juill 2018;50(7):979.
9. Becht E, Giraldo NA, Lacroix L, Buttard B, Elarouci N, Petitprez F, et al. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol* [Internet]. 20 oct 2016 [cité 11 juin 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073889/>
10. Gao H, Liu L, Wang W, Xu H, Jin K, Wu C, et al. Novel recurrence risk stratification of resected pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Lett*. 01 2018;412:188-93.
11. Sho S, Court CM, Winograd P, Toste PA, Pisegna JR, Lewis M, et al. A Prognostic Scoring System for the Prediction of Metastatic Recurrence Following Curative Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 23 oct 2018 [cité 10 mars 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-018-4011-7>
12. Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, Falconi M, Muffatti F, van Kemenade FJ, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. juin 2018;267(6):1148-54.
13. Ausania F, Senra Del Rio P, Gomez-Bravo MA, Martin-Perez E, Pérez-Daga JA, Dorcaratto D, et al. Can we predict recurrence in WHO G1-G2 pancreatic neuroendocrine neoplasms? Results from a multi-institutional Spanish study. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. mars 2019;19(2):367-71.
14. Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, Masini G, Cingarlini S, D'Onofrio M, et al. Patterns of recurrence after resection for pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and where? *Neuroendocrinology* [Internet]. 27 nov 2018 [cité 10 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/495774>
15. Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch A-M, Bailey P, et al. Whole-genome

- landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 15 févr 2017;543(7643):65-71.
16. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juin 2010;23(6):824-33.
 17. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, Dettmer M, Rudolph T, Banz V, et al. Loss of DAXX and ATRX Are Associated With Chromosome Instability and Reduced Survival of Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology*. févr 2014;146(2):453-460.e5.
 18. Mizuno R, Kawada K, Itatani Y, Ogawa R, Kiyasu Y, Sakai Y. The Role of Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 27 janv 2019;20(3).
 19. Mehra N, Sharp A, Lorente D, Dolling D, Sumanasuriya S, Johnson B, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Daily Oral Corticosteroids. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):678-684.e1.
 20. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. juin 2014 [cité 10 juin 2019];106(6). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju124>
 21. Panni RZ, Lopez-Aguilar AG, Liu J, Poultides GA, Rocha FG, Hawkins WG, et al. Association of preoperative monocyte-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio with recurrence-free and overall survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors (US-NETSG). *J Surg Oncol [Internet]*. 24 juill 2019 [cité 17 sept 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.25629>
 22. Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. sept 2019;19(6):897-902.
 23. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Nitta H, Higashi T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Oncol*. août 2017;22(4):734-9.
 24. Tong Z, Liu L, Zheng Y, Jiang W, Zhao P, Fang W, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World J Surg Oncol [Internet]*. 30 mai 2017 [cité 17 sept 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450407/>
 25. Gaitanidis A, Patel D, Nilubol N, Tirosh A, Sadowski S, Kebebew E. Markers of Systemic Inflammatory Response are Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Prospective Analysis. *Ann Surg Oncol*. janv 2018;25(1):122-30.
 26. Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*. mai 2018;Volume 11:2489-96.
 27. Luo G, Liu C, Cheng H, Jin K, Guo M, Lu Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. avr 2017;13(4):2454-8.
 28. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lamarca Á, Barriuso J, Castaño Á, Benavent M, et al. Prediction of Progression-Free Survival in Patients With Advanced, Well-Differentiated, Neuroendocrine Tumors Being Treated With a Somatostatin Analog: The GETNE-TRASGU Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2571-80.
 29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.

30. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 19 déc 2002;420(6917):860-7.
31. von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 oct 2008;181(8):5183-8.
32. Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Immunol*. 2019;40(7):565-83.
33. Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(10):601-20.
34. Granot Z, Fridlender ZG. Plasticity beyond cancer cells and the « immunosuppressive switch ». *Cancer Res*. 1 nov 2015;75(21):4441-5.
35. Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res*. 1 févr 2016;4(2):83-91.
36. Zhang W-H, Wang W-Q, Gao H-L, Xu S-S, Li S, Li T-J, et al. Tumor-Infiltrating Neutrophils Predict Poor Survival of Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2020;105(7).
37. Milione M, Miceli R, Barretta F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Tagliabue G, et al. Microenvironment and tumor inflammatory features improve prognostic prediction in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Pathol Clin Res*. oct 2019;5(4):217-26.
38. Dunkelberger JR, Song W-C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. janv 2010;20(1):34-50.
39. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood*. 27 janv 2011;117(4):1340-9.
40. Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Pio R, Lecanda F. Complement in Metastasis: A Comp in the Camp. *Front Immunol [Internet]*. 3 avr 2019 [cité 26 avr 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457318/>
41. Hess DR. Retrospective Studies and Chart Reviews. *Respir Care*. 1 oct 2004;49(10):1171-4.
42. Singhi AD, Liu T-C, Roncaioli JL, Cao D, Zeh HJ, Zureikat AH, et al. Alternative Lengthening of Telomeres and Loss of DAXX/ATR Expression Predicts Metastatic Disease and Poor Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 janv 2017;23(2):600-9.

ANNEXE 1

Article **“Associations of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor infiltrating neutrophils with metastatic potential in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors”**

**Associations of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor infiltrating
neutrophils with metastatic potential in well-differentiated pancreatic
neuroendocrine tumors**

Véronique Debien^{1,2}, Youenn Davidson², Jean-Emmanuel Kurtz¹, Philippe Baltzinger^{2,3}, François Severac⁴, Alessio Imperiale⁵, Patrick Pessaux⁶, Pietro Addeo⁷, Philippe Bachelier⁷, Marie-Pierre Chenard^{2,8}, Bernard Goichot³, Gabriel G. Malouf ^{1,2}

¹Department of Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, ICANS, 67000 Strasbourg, France

²Department of Cancer and Functional Genomics, Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, CNRS/INSERM/UNISTRA, 67400 Illkirch, France.

³ Internal Medicine Department, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁴ Department of public health and epidemiology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁵ Department of Nuclear Medicine, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁶ Department of Surgery, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁷ Department of hepato-pancreatic surgery, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁸ Department of pathology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

Correspondence: maloufg@igbmc.fr

Running title: prognostic role of neutrophils in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors

Keywords: pancreatic neuroendocrine tumors, neutrophils-to-lymphocyte ratio, tumor microenvironment, neutrophils, complement, innate immunity

Abstract

Well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) have unpredictable natural history. The identification of both blood and tumor immune features associated with patients outcome remains limited. Herein, we evaluated the best prognostic value of neutrophils-to-lymphocyte ratio (NLR) in a cohort of 144 pNETs. The $\text{NLR} \geq 4$ was associated with worse overall survival, in univariate analysis ($\text{HR}=3.53$; $\text{IC95\%}=1.50-8.31$; $p=0.004$) and in multivariate analysis, ($\text{HR}=2.850$, $\text{IC95\%}=1.170-6.94$, $p=0.02$). The surgery had a protective role ($\text{HR}=0.157$ $\text{IC}=0.063-0.391$, $p<0.001$). We then inferred the distribution of immune cells from transcriptome of 83 primary tumors and 30 liver metastasis. The neutrophils score was higher in metastasis versus primary tumors ($p=0.005$). In addition, we observed an up-regulation of complement pathway in metastasis versus primary tumors ($\text{NES}=1.84$, $p<0.0001$). Combining neutrophils signature and complement pathway genes, unsupervised clustering identified two pNETs subgroups, namely Neu-Comp1 and Neu-Comp2. The earlier one characterized by neutrophils infiltration and activation of the complement pathway was highly enriched for metastatic liver samples as compared to the latter one ($p<0.0001$). These data suggest the possible link between metastasis, complement pathway activation and neutrophils infiltration.

Introduction

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) are the second most frequent tumor arising in the pancreas after adenocarcinoma, accounting for 1-3% of all pancreatic tumors [1]. Their incidence is increasing over the last years [2]. According to the SEER US registry, it has reached 0.8/100 000 per year in 2012 as compared to < 0.1/100 000 per year in 1973 [2]. These numbers have however to be considered in the light of better diagnosis, owing to modern radiology techniques, as this increase is mostly related to localized disease. pNET is an heterogenous disease in which grade is the most important prognostic factor [3]. The 3-trial grading system is based on the evaluation of tumors proliferative potential estimated by the percentage of Ki67 positive cells or mitotic count [4]. Grade 3 carcinomas are known to have the worst outcome with 5-year overall survival (OS) estimated at 13%, while 5-year OS for grade I (G1) and grade 2 (G2) tumors are 80% and 67%, respectively [5]. However, among well-differentiated grade G1 and G2 tumors, there is a true tumor heterogeneity leading to distinct natural history. Among known prognostic factors for pNET, Ki67 expression (which is in part related to tumor grade) and stage at diagnosis (lymph node involvement as well as burden of liver metastases) are the most frequently used [3,6]. In 10 – 40% of cases, pNET can be responsible for functioning syndrome caused by secretion of active hormones, such as insulin or gastrin [3]. Metastatic disease has been described among 42-72% of cases [7,8].

Carcinologic surgery is the cornerstone of therapy for localized disease (although wait-and-see strategy is an option for small G1 pNET) [3]. However, surgery can also be curative in some patients with liver metastases[9]. Outcomes in localized well differentiated G1 and G2 pNET are generally favorable, although the recurrence rate varies between 12-25% in to the literature [10,11]. Therefore, the identification of

prognostic biomarkers is an unmet need in this population [12]. Among the explored biomarkers, systemic inflammation has been recognized and represent a hallmark of cancer [13]. Various biological parameters reflect systemic inflammation such as elevated blood neutrophil-to-lymphocytes (NLR) ratio, which foster tumor proliferation and metastasis via inhibition of apoptosis, promotion of angiogenesis, and DNA damage [14–16]. In addition, recent studies have also shown that depending on various extracellular stimulations (e.g. IFN γ , TGF β), tumor associated neutrophils (TAN) may present “immunosuppressive switch” from antitumor N1 phenotype to pro-tumoral N2 phenotype through their interaction with tumor cells that mostly take place around the tumor tissue [17]. Moreover, depending on the tumor type and location within the tumor (intratumoral versus stromal), the impact of TAN appears to be different [18].

The NLR has been already described as a prognostic factor in different types of tumors [19,20]. High NLR was related to poor patients overall survival among various metastatic tumors [13,21]. For example, in colorectal cancer, surgically treated localized disease as well as in the metastatic setting, NLR>5 was associated with worse outcome [19]. Several studies described NLR as a prognostic factor of relapse and survival in all-grade resected pNET patients [22–27]. However, different cut-offs have been identified among the reported cohorts. This is might be due to the inclusion of both pNET and carcinomas, the latter being associated with aggressive evolution, probably linked to their distinctive molecular underpinnings [28]. Thus, the optimal NLR cut-off linked with outcome of patients with well-differentiated pNETs outcome remains unclear. Notably, beyond its apparently simple calculation, NLR is a surrogate for the immune tumor microenvironment whereas the presence of tumor-associated immune cells is generally assessed by immunohistochemistry (IHC) [29].

In the present work, we analyzed the association between NLR, clinicopathological tumor features and patients outcome in a cohort of well differentiated pNETs. Furthermore, we have inferred the distribution of immune cells from the transcriptome of 113 pNETs and described associations between neutrophils and metastatic potential.

Material and methods

Patient population

We recorded pNET patients' data from 5 oncology centers in the Alsace area, France. Patients were identified from the tumor board database between 01/01/2008 and 01/01/2019 and variables of interest were extracted from medical files. This study was approved by the Institutional Ethic Committee (N° 7435) of Strasbourg University Hospital and conducted in accordance with the principles set forth in the Declaration of Helsinki. All the patients provided informed consent for the study. Inclusion criteria were as follows: confirmed diagnosis of well-differentiated G1 and G2 pNET (all stages) reviewed by pathologists from national expert board TENPATH, adult patients, availability of white blood count analysis before treatment (surgery or medical treatment). Recorded data included: gender, age, tumor stage, pathology findings (grade, TNM staging, functional or not), prior medical history including a context of multiple endocrine neoplasia (MEN1), blood count characteristics, treatment characteristics and survival. Overall survival (OS) was defined as the time between the diagnosis until death from any causes or last day of follow-up. TNM stage was determined from the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 classification (7th edition) [30]. The tumor grade and differentiation were defined according to the 2017 WHO classification of pNET [31].

NLR calculation

The lymphocyte and neutrophil counts were obtained from the white blood cells count (WBC) analysis done as close as possible (less than 3 months) to diagnosis or surgery for patients undergoing surgery. NLR was calculated by dividing the neutrophils absolute count by lymphocyte absolute count. The predictive value for OS of NLR was defined using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve.

RNA sequencing data and bioinformatic analysis

Raw data for RNA sequencing (RNA-seq) of 83 primary pNETs and 30 liver metastasis were downloaded from a publicly available dataset (GEO: [GSE98894](#)) [32]. Raw reads were aligned using STAR v2.5.3a with the “--quantMode Transcriptome SAM” argument and by providing the GFF file from ENSEMBL v75; gene expression level was then calculated using RSEM v1.3.3. To infer the distribution of immune populations, we used the MCP-Counter v1.2.0. package for R software [33]. This tumor microenvironment (TME) deconvolution tool allows to estimate the abundance of 10 cell populations including 8 immune cells population (neutrophils, myeloid dendritic cells, monocytic cells, B lineage, NK cells, cytotoxic lymphocytes, CD8 T cells, T cells) and 2 stromal cells population (endothelial cells and fibroblasts), based on their expression score. To identify subgroups unsupervised clustering was performed according to the Z-score and visualized as a heatmap with the pheatmap package v1.0.12. The number of clusters was chosen empirically following the dendrograms. The MCP-Counter scores for immune cells were compared between identified clusters. To estimate tumor associated neutrophils score, we used a mean value of neutrophil score (defined by expression of *CXCR1*, *CXCR2*, *FCGR3B* genes. The complement

pathway was defined by the expression of *SERPINC1*, *C4BPB*, *PLG*, *APOC1*, *C3*, *APOA4CP*, *F2*, *TFPI2* and *ITIH* genes.

To assess the differential gene expression between primary pNETs and liver metastasis, we used the Wald test for differential expression proposed by Love et al. and implemented in the Bioconductor package DESeq2 version 1.16.1 [34]. Genes with high Cook's distance were filtered out and independent filtering based on the mean of normalized counts was performed. P-values were adjusted for multiple testing using the Benjamini and Hochberg method [35]. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was done using the GSEA software v4.0.3 with the pre-ranked algorithm on $\log_2(\text{fold-changes})$ estimated by DESeq2, using the human hallmark gene sets from MSigDB v7.1 [36,37]. Gene hallmark with False Discovery Rate (FDR) <0.05 were considered as significantly different expressed.

Complement C3 deposition assessment

Detection of complement deposition was done using a rabbit polyclonal anti C3c-antibody directly conjugated with FITC from Dako™ (F0201), as usually done in routine. For this purpose, 3 fresh frozen tissue sections from primary pNETs and their corresponding liver metastasis were prepared, washed in pH=7.4 PBS and stained with 200µl of diluted 1/10 antiC3c/FITC antibody. After a 30 minutes incubation out of light, the slides were washed with PBS and mounted with fluorescent Mounting Medium (Dako™). Quantification of C3b/c deposition (green) was done by immunofluorescence using an immunofluorescent microscope with magnification min x100 and maximum x400. Density of staining was evaluated semi-quantitatively and compared between pairs of primary and liver metastasis

Statistical analysis

The receiver operating characteristics (ROC) curve and its area under the curve were used to obtain the best cut-off value for NLR based on overall survival population. Survival outcomes were determined by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Univariate and multivariate analyses were performed using a logistic regression model. The Akaike Information Criterion was used to keep variables associated with survival in multivariate analysis. The Cox proportional model was used for univariate analysis and multivariate analysis of overall survival.

The unpaired Student t-test and χ^2 test were performed to identify differences between groups and association between NLR and categorical variables. The Kruskal-Wallis t-test was performed to compare 3 and more groups among each other's. The analyses were performed with R Studio Version 1.1.463 and GraphPad Prism version 5.0 a. The results were considered as statistically significant if $p < 0.05$.

Results

Patients characteristics

Overall, 187 patients were identified from the tumor board database. Out of those, 24 and 19 cases were excluded because of missing data and G3 grade, respectively. Hence, 144 well-differentiated G1 and G2 pNET patients' data were available for analysis. Patient's demographics and characteristics are displayed in Table 1.

Median patients age was 56 years (range, 20-81 years), with a slightly male predominance (57%). Among the total population, 80 patients (55.6%) had symptomatic disease at diagnosis, with 28 (19.4%) of them displaying functional tumors. Only 10 (6.9%) patients had known MEN1 syndrome. At diagnosis, synchronous metastases were present in 42 (29.2%) of patients and 50 (34.7%) patients had lymph node involvement. A total of 129 (89.6%) patients underwent surgical treatment, with R0 and R1 resection in 112 and 17 cases, respectively.

Survival of patients according to NLR ratio

According to the area under the curve (AUC) of 0.627, the best NLR cut-off was 4, with a sensitivity of 41% and a specificity of 86% (Fig.1A). Twenty-seven patients had a NLR > 4. At the last time of follow-up, 13 patients died in the NLR<4 subgroup as compared to 9 patients in the NLR≥4 subgroup. With a median follow-up of 27 months, median OS was 113 months for patients with NLR≥4 versus not reached (NR) for the subgroup of patients with NLR<4 (HR=2.850, IC95%=1.170-6.94, $p=0.02$) Fig.1B).

Univariate and multivariate analysis for overall survival

In univariate analysis, the presence of metastasis ($p=0.006$), lymph node involvement ($p=0.01$), NLR ≥ 4 ($p=0.004$) and protective role of surgery ($p<0.001$) were significantly associated with OS. Neither the continuous Ki67 value ($p=0.41$) nor tumor T stage ($p=0.72$) were identified as a prognostic factor for OS (Table 2). In multivariate analysis, NLR ≥4 was associated with worse OS (HR= 2.85 IC=1.17-6.94, $p=0.02$) and surgery was associated with improved OS (HR=0.157 IC=0.063-0.391, $p<0.001$) (Table 2).

Association between NLR and other clinicopathological features

We then investigated the association between NLR ≥4 and other clinicopathological factors, such as age, gender, body mass index (<25 or ≥25), presence of symptoms, Ki67 percentage, tumor size, tumor stage, lymph nodes and distant metastasis (Supplementary Table 1). Only the presence of synchronous metastasis was associated with increased NLR (HR=2.32 IC=0.98-5.51, $p=0.05$). Notably, NLR was higher in metastatic as compared to localized pNET ($p=0.007$, Fig.2A). This difference

was associated with higher neutrophil counts and lower lymphocyte counts in the metastatic subgroup compared to the localized subgroup, respectively ($p=0.03$ and $p=0.045$, Fig. 2B-C).

Landscape of the microenvironment phenotypes in pNET

To assess the TME composition in a large collection of 113 pNETs and explore putative association with metastatic versus localized samples, we inferred the distribution of 6 immune populations (T cells, CD8 T cells, cytotoxic lymphocytes, B lineage, monocytic lineage and neutrophils) in 83 primary pNETs and 30 liver metastasis. Unsupervised hierarchical clustering using immune cells scores revealed three heterogeneous clusters : cluster 1 ($n=7$; 6.2%) , the “neutrophils-enriched”, with high enrichment for neutrophils ($p<0.0001$), cluster 2 ($n=44$; 38.9%), the “immune-desert”, with low microenvironment cell infiltration; and cluster 3 ($n=62$; 54.9%), the “immune-rich” cluster, with high T cells ($p=0.001$) and cytotoxic lymphocytes ($p<0.0001$) scores as compared to other clusters (Fig.3A; Supp Fig1.). Notably, the “neutrophils-enriched” cluster was enriched for metastatic pNETs samples ($n=5/7$; 71.4%) as compared to the remaining clusters C2 ($n=12/44$; 27.3%) and C3 ($n=13/62$; 21%) ($p<0.02$).

Association between immune-infiltration, complement pathway activation and metastatic tumor status

To further analyze if there are any specific molecular features defining metastatic versus primary pNETs, specifically regarding an immunosuppressive myeloid environment possibly linked with higher blood NLR, we compared the distribution of immune cells scores between primary and metastatic samples. Only neutrophils score was higher in liver metastasis versus primary pNET samples ($p=0.005$, Fig.3B). Conversely, monocytes were depleted in this metastatic subgroup ($p=0.006$, Fig.3C),

with no statistically significant difference observed for CD8 lymphocytes ($p=0.36$, Fig.3D). We further investigated differentially expressed genes between primary and metastatic tumors; overall, 1041 genes were overexpressed ($FC \geq 2$; $p < 0.05$) and 341 genes were downregulated ($FC \leq -2$; $p < 0.05$) in metastatic versus primary tumors. Gene set enrichment analysis (GSEA) using Hallmarks sets identified 25 gene sets enriched in the metastatic subgroup versus primary pNETs ($FDR < 0.05$) and 2 gene sets downregulated ($FDR < 0.05$). The nineteen most unregulated hallmarks included E2F targets, G2M checkpoints and hypoxia along with complement pathway ($FDR < 0.05$, $p < 0.0001$) which were all activation in the metastatic group (Fig. 4B).

Then we decided to analyze whether complement deposition could be visually assessed in pNETs tissue. In the hypothesis that the complement is overexpressed in metastasis versus primary tumors, we performed anti-C3 staining on 3 pairs of primary/liver metastasis fresh frozen samples (Fig. 4C). We could notice, that signal was more intense in metastasis compare to their corresponding primary, especially for patient P3. This patient had T3N1M1 tumor, with Ki67=5% and NLR=4.88. Despite curative surgery, the disease relapsed 16 months later. Patient 2 (P2) died only 2.7 months after diagnosis, and patient 1 (P1) died 4.3 years after diagnosis.

Subtypes classification of pNETs using neutrophils and complement pathway signature

Given the potential link between neutrophils and the complement pathway, we performed hierarchical clustering combining gene signatures of neutrophils and top 10 expressed genes from complement GSEA Hallmark. Unsupervised clustering identified two clusters. The first one (Neu-Comp1) ($n=19$; 16.8%) was enriched for neutrophils and complement pathway as compared to the second one (Neu-Comp2)

(n=94; 83.2%). In addition, Neu-Comp1 cluster was highly enriched for metastatic samples (n=15; 78.9%) as compared to Neu-Comp2 cluster (n=19; 20.2%) (χ^2 , $p<0.0001$, Fig.5). These data highly suggest the crosstalk between tumor-associated neutrophils (TANs) and the activation of the complement pathway in shaping metastatic potential.

Discussion

In this study, we identified $\text{NLR} \geq 4$ as an independent biomarker for overall survival in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors, and found that it was associated with metastatic disease. In addition, we identified for the first time the enrichment of TANs in metastatic versus primary pNET and this was associated with complement pathway activation, suggesting the importance of involvement of innate immune system in driving metastasis and intervening on patient's outcome.

Prognostic factors such as liver metastasis, tumor size, lymph node involvement, WHO grade classification, Ki67 or presence of symptoms were already described [31,38–40]. Scoring systems predicting for recurrence, integrating clinicopathological parameters have been proposed by Genç et al. [6]. Recently, Ausania et al. defined a population at high-risk for relapse among patients with well-differentiated G1 and G2 pNETs when two out of three of the following variables were present: tumor size > 20mm, lymph node metastasis and Ki67>5% or mitotic count >2 [41]. To our knowledge, our study is the first to show that NLR, as a surrogate biomarker for systemic inflammation, is superior to continuous value of Ki67 percentage in predicting OS.

The NLR is reflecting the systemic inflammatory status of patients. Few previous studies investigated the role of NLR in the well-differentiated pancreatic

neuroendocrine tumors in European patients [6,42]. Carmona-Bayonas et al. integrated NLR in a prognostic tool for PFS in patients with metastatic neuroendocrine tumors treated by somatostatin analogues, all sites together. Interestingly, the authors shown that NLR exhibited a non-linear evolution over time, as opposed to Ki67 index [42].

Other groups have published data concerning mainly Asian population from retrospective studies the relevance of NLR in pNET treated by surgery [22–26,43,44]. Only one study was conducted in prospective way [27]. All of them included some pancreatic neuroendocrine carcinomas. These studies proposed a different cut off value for NLR, defined mainly by the ROC Curve. However, in a meta-analysis from several solid tumors, the cut off value of NLR having the prognostic significance for overall survival was 4, that is consistent with our data [20]. In our study, we have made a choice to select only well-differentiated pNETs metastatic and localized regardless of type of care. In this way the population of our cohort is more homogeneous.

We found that elevated NLR is more often frequent in metastatic patients as compared to those with localized disease. As NLR is an accessible biomarker of tumor associated inflammation, we hypothesized that high NLR is a surrogate marker of tumor microenvironment. To date, the correlation between circulating neutrophils and tumor infiltrating neutrophils is inconsistent among solid tumors. In pancreatic cancers, tumor associated neutrophils (TAN) increased with high NLR, but the correlation was not statistically significant [45]. Neutrophils are involved in anti-tumor activity (N1) as well as in the promotion of tumorigenesis (N2) : under pression of various cytokines they may participate in angiogenesis and metastasis development [15,46].

Using MCP-Counter for RNAseq data, we showed that neutrophils expression score is higher in metastasis versus primary tumors. As TANs are of two types N1 and

N2, we can speculate that in metastatic disease, which should be more aggressive, these neutrophils might have an N2 pro-tumoral phenotype. Moreover, the decrease in peripheral lymphocytes in metastatic patients could be explained by an immunosuppressive action of neutrophils: indeed, TANs are able to play an immunosuppressive role by reducing the abundance of CD8⁺ lymphocytes via TNF α and nitric oxide [46].

We can suppose that high blood neutrophils count might reflect the higher infiltration by neutrophils in tumors. However, the association between TA-NLR and NLR was not done.

Tumor microenvironment in pNET has been investigated in several studies already [29,47–51]. In pancreatic neuroendocrine tumors and carcinomas, the high level of CD163⁺ tumor infiltrating macrophages was associated with a NLR>3.41. Both parameters statistically correlated with poor recurrence-free survival [26]. In another work, evaluating the TILs and TAMs in well-differentiated pNET, the high level of peritumoral TAMs was associated with lower DFS, both in univariate and multivariate analysis [50]. Katz et al. have investigated the role of TILs in pNET, and they were especially interested in comparison between low and intermediate pNET [49]. In intermediate grade pNETs, (defined by mitotic count), high level of TILs were associated with better RFS in univariate analysis. Similarly, high level of infiltrating regulatory T cells (T reg, FoxP3⁺) in metastasis was associated, still in univariate analysis, with worse OS.

Milione and colleagues, have investigated the microenvironment and tumor associated inflammation markers in IHC like COX-2, PD-1, PDL1, CD8, HLA-I and HLA-DR to establish a Microenvironment and tumor inflammatory features prognostic index. They were able to show that the immune profile between well-differentiated and poorly

differentiated tumors is different and proposed two nomograms to predict the five-year OS and DFS [29].

A recent work published by Zhang et al., analyzed tumor infiltrated cells in the stroma or intratumoral evaluated by IHC in non-functional well-differentiated G1 to G3 localized and surgically treated pNETs [52]. The higher value of intratumoral CD15+ neutrophils (TIN) was associated with lower recurrence and OS rates. These data suggest that the presence of TIN is a biomarker of more aggressive disease.

The myeloid innate immune system cells such as neutrophils and macrophages express complement receptors on the cell surface. Moreover, the complement pathway, especially C5a and C5b-9, was shown to activate neutrophils and exert anti- or pro-tumoral role, depending on tumor type and cells presented in the tumor micro-environment [53,54]. In our study, we showed that the genes of complement pathway were more expressed in metastasis versus primary tumors. Thus, we can hypothesize that the activation of complement pathway in liver metastasis allows recruitment of pro-tumoral neutrophils. Therefore we speculate that complement activation might be interpreted as a state of systemic inflammation, recruiting neutrophils and explaining the higher NLR in metastatic pNETs. As far as pNETs are concerned, little data about complement involvement is available. In recently published work by Kudo et al., the authors compared the gene expression between simultaneous hepatic metastasis and primary tumors and found also that the complement pathway was upregulated in advanced versus localized disease [55]. Another study exploring transcriptome of pNET with loss of *ATRX/DAXX* identified activation of the complement pathway in these tumors relative to wild type tumors [56]. Of note, in well differentiated pNETs, the loss of expression of *ATRX/DAXX*, involved in alternative length of telomeres and epigenetic regulation, have been shown to be associated with poor prognosis [57–59].

Thus, these alterations might be involved in metastatic evolution [60]. Altogether, it is tempting to speculate that aggressive metastatic pNET might be associated with higher neutrophils and complement pathway activations.

Our study has several limitations. Firstly, the analysis of NLR was done retrospectively. The size of our cohort may present another limitation, due to the rarity of the disease. However, to our knowledge, our study is the first study from Europe, encompassing a large number of cases [24]. Secondly, elevation of neutrophils or the decrease of lymphocytes may be the consequence of various physiological situations, as infection, or a result of systemic treatments like steroids [61]. Finally, another limitation is the lack of clinical annotation associated with retrieved RNA-seq data which we analyzed.

Nonetheless, our study has several strengths. Firstly, it is a multicentric cohort on a period of more than 10 years with centralized cases review by expert pathologists. We have managed to establish that $\text{NLR} > 4$, value found in other solid tumors, is a prognostic tool for overall survival, accessible for other clinicians and useful in practice. Finally, our data suggests that the difference between localized and metastatic diseases may be related to the difference in tumor micro-environment reflected by variance in NLR. However, we did not directly correlate the high NLR in our patients' cohort with evaluated neutrophils score obtained by analysis of RNA-seq analysis.

Combining complement pathways with neutrophils signature, we observed two clusters of pNETs separating metastatic and localized diseases based on comprehensive transcriptomic analysis. Thus, we suggest that activation of the complement pathway may attract neutrophils, promoting the inflammation induced by cancer cells but also their metastatic potential. The single-cell differentiated analysis for metastatic versus primary tumors could shed a light on the cancer immune evolution.

Conclusion

The pancreatic neuroendocrine tumors are a rare pathology with increasing incidence. Metastatic disease is not an exception. Our work suggests the importance of tumor related systemic inflammation biomarker NLR as a prognostic tool for overall survival. This may reflect the tumor microenvironment and explain the differences between localized and a metastatic disease. The study of tumor micro-environment in patients with high NLR is promising to understand the involvement of the immune system in this clinical situation.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to report and no proprietary or commercial interest in any product mentioned or the concept discussed in this article.

Acknowledgments:

We thank all patients and their families. We also thank Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, technicians from Center of Biological Resources (CRB).

Bibliography

- [1] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. WHO Classif Tumours Dig Syst 2010.
- [2] Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
- [3] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153–71. <https://doi.org/10.1159/000443171>.
- [4] Klöppel G, Couvelard A, Hruban R, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, et al. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: Introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classif. Tumours Endocr. Organs, vol. 10, IARC; 2017.
- [5] Genç CG, Klümpen HJ, van Oijen MGH, van Eijck CHJ, Nieveen van Dijkum EJM. A Nationwide Population-Based Study on the Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in The Netherlands. *World J Surg* 2018;42:490–7. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4278-y>.
- [6] Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, Falconi M, Muffatti F, van Kemenade FJ, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: *Ann Surg* 2018;267:1148–54. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002123>.
- [7] Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15:e8-21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70362-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70362-0).
- [8] Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pilon D, Cadiot G, et al. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009;89:217–22. <https://doi.org/10.1159/000151562>.
- [9] Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172–85. <https://doi.org/10.1159/000443167>.
- [10] Gao H, Liu L, Wang W, Xu H, Jin K, Wu C, et al. Novel recurrence risk stratification of resected pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Lett* 2018;412:188–93. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.036>.
- [11] Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, Masini G, Cingarlini S, D'Onofrio M, et al. Patterns of recurrence after resection for pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and where? *Neuroendocrinology* 2018. <https://doi.org/10.1159/000495774>.
- [12] Jensen RT, Bodei L, Capdevila J, Couvelard A, Falconi M, Glasberg S, et al. Unmet Needs in Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2019;108:26–36. <https://doi.org/10.1159/000494258>.
- [13] D H, Ra W. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [14] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [15] Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res* 2016;4:83–91. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0313>.
- [16] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7. <https://doi.org/10.1038/nature01322>.

- [17] Granot Z, Fridlender ZG. Plasticity beyond cancer cells and the “immunosuppressive switch.” *Cancer Res* 2015;75:4441–5. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1502>.
- [18] Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:601–20. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>.
- [19] Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017;115:470–9. <https://doi.org/10.1002/jso.24523>.
- [20] Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014;106. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
- [21] Lm C, Z W. Inflammation and Cancer. *Nature* 2002. <https://doi.org/10.1038/nature01322>.
- [22] Luo G, Liu C, Cheng H, Jin K, Guo M, Lu Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett* 2017;13:2454–8. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5716>.
- [23] Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Nitta H, Higashi T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Oncol* 2017;22:734–9. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1111-4>.
- [24] Panni RZ, Lopez-Aguilar AG, Liu J, Poultides GA, Rocha FG, Hawkins WG, et al. Association of preoperative monocyte-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio with recurrence-free and overall survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors (US-NETSG). *J Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1002/jso.25629>.
- [25] Tong Z, Liu L, Zheng Y, Jiang W, Zhao P, Fang W, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World J Surg Oncol* 2017;15. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1169-5>.
- [26] Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2019;19:897–902. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.08.003>.
- [27] Gaitanidis A, Patel D, Nilubol N, Tirosh A, Sadowski S, Kebebew E. Markers of Systemic Inflammatory Response are Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Prospective Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:122–30. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6241-4>.
- [28] Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36:173–84. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182417d36>.
- [29] Milione M, Miceli R, Barretta F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Tagliabue G, et al. Microenvironment and tumor inflammatory features improve prognostic prediction in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Pathol Clin Res* 2019;5:217–26. <https://doi.org/10.1002/cjp2.135>.
- [30] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons; 2011.
- [31] Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:463–70. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.008>.
- [32] Alvarez MJ, Subramaniam PS, Tang LH, Grunn A, Aburi M, Rieckhof G, et al. A precision oncology approach to the pharmacological targeting of mechanistic dependencies in

- neuroendocrine tumors. *Nat Genet* 2018;50:979. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0138-4>.
- [33] Becht E, Giraldo NA, Lacroix L, Buttard B, Elarouci N, Petitprez F, et al. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol* 2016;17. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1070-5>.
- [34] Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* 2014;15:550. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>.
- [35] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1995;57:289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>.
- [36] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:15545–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>.
- [37] Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson K-F, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003;34:267–73. <https://doi.org/10.1038/ng1180>.
- [38] Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2372–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0688>.
- [39] Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2010;23:824–33. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.58>.
- [40] Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48:1608–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.030>.
- [41] Ausania F, Senra Del Rio P, Gomez-Bravo MA, Martin-Perez E, Pérez-Daga JA, Dorcaratto D, et al. Can we predict recurrence in WHO G1-G2 pancreatic neuroendocrine neoplasms? Results from a multi-institutional Spanish study. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2019;19:367–71. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.007>.
- [42] Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lamarca Á, Barriuso J, Castaño Á, Benavent M, et al. Prediction of Progression-Free Survival in Patients With Advanced, Well-Differentiated, Neuroendocrine Tumors Being Treated With a Somatostatin Analog: The GETNE-TRASGU Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:2571–80. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00980>.
- [43] Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2018;Volume 11:2489–96. <https://doi.org/10.2147/OTT.S152657>.
- [44] Salman T, Kazaz SN, Varol U, Oflazoglu U, Unek IT, Kucukzeybek Y, et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study. *Chemotherapy* 2016;61:281–6. <https://doi.org/10.1159/000445045>.
- [45] Takakura K, Ito Z, Suka M, Kanai T, Matsumoto Y, Odahara S, et al. Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumour site. *Scand J Gastroenterol*

- 2016;51:610–7. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1121515>.
- [46] Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol* 2019;9:1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>.
- [47] da Silva A, Bowden M, Zhang S, Masugi Y, Thorner AR, Herbert ZT, et al. Characterization of the Neuroendocrine Tumor Immune Microenvironment. *Pancreas* 2018;47:1123–9. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001150>.
- [48] de Reuver PR, Mehta S, Gill P, Andrici J, D’Urso L, Clarkson A, et al. Immunoregulatory Forkhead Box Protein p3-Positive Lymphocytes Are Associated with Overall Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Am Coll Surg* 2016;222:281–7. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.008>.
- [49] Katz SC, Donkor C, Glasgow K, Pillarisetty VG, Gönen M, Espat NJ, et al. T cell infiltrate and outcome following resection of intermediate-grade primary neuroendocrine tumours and liver metastases. *HPB* 2010;12:674–83. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00231.x>.
- [50] Cai L, Michelakos T, Deshpande V, Arora KS, Yamada T, Ting DT, et al. Role of Tumor-Associated Macrophages in the Clinical Course of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PanNETs). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;25:2644–55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1401>.
- [51] Takahashi D, Kojima M, Suzuki T, Sugimoto M, Kobayashi S, Takahashi S, et al. Profiling the Tumour Immune Microenvironment in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Multispectral Imaging Indicates Distinct Subpopulation Characteristics Concordant with WHO 2017 Classification. *Sci Rep* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31383-9>.
- [52] Zhang W-H, Wang W-Q, Gao H-L, Xu S-S, Li S, Li T-J, et al. Tumor-Infiltrating Neutrophils Predict Poor Survival of Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa196>.
- [53] Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood* 2011;117:1340–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-283564>.
- [54] Roumenina LT, Daugan MV, Noé R, Petitprez F, Vano YA, Sanchez-Salas R, et al. Tumor Cells Hijack Macrophage-Produced Complement C1q to Promote Tumor Growth. *Cancer Immunol Res* 2019;7:1091–105. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0891>.
- [55] Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, et al. Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Ann Surg* 2020;271:732–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002911>.
- [56] Chan CS, Laddha SV, Lewis PW, Koletsky MS, Robzyk K, Da Silva E, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup. *Nat Commun* 2018;9:4158. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06498-2>.
- [57] Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR Pathway Genes are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science* 2011;331:1199–203. <https://doi.org/10.1126/science.1200609>.
- [58] Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, Dettmer M, Rudolph T, Banz V, et al. Loss of DAXX and ATRX Are Associated With Chromosome Instability and Reduced Survival of Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology* 2014;146:453–460.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.020>.
- [59] Singhi AD, Liu T-C, Roncaioli JL, Cao D, Zeh HJ, Zureikat AH, et al. Alternative Lengthening of Telomeres and Loss of DAXX/ATRX Expression Predicts Metastatic Disease and Poor Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:600–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1113>.

- [60] Roy S, LaFramboise WA, Liu T-C, Cao D, Luvison A, Miller C, et al. Loss of Chromatin-Remodeling Proteins and/or CDKN2A Associates With Metastasis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Reduced Patient Survival Times. *Gastroenterology* 2018;154:2060-2063.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.026>.
- [61] Mehra N, Sharp A, Lorente D, Dolling D, Sumanasuriya S, Johnson B, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Daily Oral Corticosteroids. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:678-684.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.05.012>.

Figure 1: Determination of best cut-off of NLR and analysis of overall survival. A) Receiver operating characteristic (ROC) curve for NLR to determine the best cut-off value: 4; AUC=62,7) with sensitivity of 41% and specificity of 86%. B) Kaplan-Meier curves for patients overall survival according to NLR. *Abbreviation: NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio*

Figure 2: Distribution of patients' blood neutrophils and lymphocytes counts in pNET. A) Bar plot representing NLR from peripheral blood from of patients with metastatic pNET versus localized disease, Student t-test, $p=0.02$. B-C) Bar plots for neutrophils and lymphocytes counts between patients with metastatic pNET versus localized disease.

Figure 3: MCP Counter analysis of 113 pancreatic neuroendocrine tumors and distribution of immune cells score in metastatic and primary tumors. A) Heatmap of unsupervised hierarchical clustering using immune cells populations showing three immune clusters: C1: "neutrophils enriched", C2: "immune-desert" and C3: "immune-rich". B-D) Bar plots of immune cells score abundance in metastasis versus primary tumors. B for neutrophils, C for monocytic lineage, D for lymphocytes CD8.

Figure 4 A) Representation of gene sets differentially up- (orange) and down- (bleu) regulated in metastatic versus primary pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs), using the Hallmarks of Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). B) GSEA showing enrichment of the complement pathway in metastatic versus primary pNETs. C) Complement expression on primary versus liver metastasis: light microscope findings for Hematoxylin and Eosin staining (original magnification: $\times 200$) and Immunofluorescence findings with anti-C3 FITC-conjugate (original magnification: $\times 200$) antiC3 staining, P1= patient 1, P2= patient 2, P3= patient 3.

Figure 5. Unsupervised clustering of pNETs according to neutrophils and complement pathway gene expression signatures. Note the existence of two clusters, namely Neu-Comp1 and Neu-Comp2. The majority of metastatic pNET cluster together in Neu-Comp1 as compared to Neu-Comp2 cluster which was enriched for localized pNETs.

Supplementary Figure 1 Bar plots of immune cells in the three identified immune clusters. Statistical analysis was done using the Kruskal-Wallis test. A) T cells. B) CD8. C) Cytotoxic lymphocytes. D) B lineage. E) Monocytic lineage. F) Neutrophils. neutrophils-enriched (red), immune-desert (yellow), immune-rich (green).

Table 1: Clinico-pathological features of the patients included in the current cohort

Variable	N=144
Median age, years (range)	56 (20-81)
Gender, male	82 (57%)
BMI, kg/m ²	25,7 (16,5-46,3)
Missing data	19
Symptoms at diagnosis, Yes	80 (55,6%)
Functional tumor	28 (19,4%)
MEN1	10 (6,9%)
Size, median in mm, range	25 (5-120)
Missing data	9
Metastasis at diagnosis	42 (29,2%)
Ki67, median %	3 (1-20)
Size, T from AJCC 2017	
T1	58 (40,3%)
T2	33 (22,9%)
T3	48 (33,3%)
T4	4 (2,8%)
Lymph node status, N1	50 (34,7%)
Missing data	9
Surgery	129 (89,6%)
Surgical marge, R1	17 (11,8%)
Median NLR	2,31 (0,99-14,05)
Median neutrophils count, /mm ³	4245 (1370-14470)
Median lymphocytes count, /mm ³	1695 (420-4040)

Table 2. Univariate and multivariate analysis of variables associated with overall survival.

N=144		Univariate			Multivariate		
Variable	N	HR	IC 95%	p Value	HR	IC 95%	p Value
Age, > 50 yo	98	1,88	0,693 -5,106	0,22			
Sex, M	82	2.46	0,908 - 6,676	0,08			
Ki67, continuous value	144	1,03	0,958-1,111	0,41			
Tumor size, T3-T4	52	1,17	0,494-2,783	0,72			
Lymph node involvement	50	3,27	1,315-8,117	0,01			
Metastasis	42	3,32	1,417-7,766	0,006			
Surgery	129	0,13	0,055-0,322	<0,001	0,157	0,063-0,391	<0,001
NLR, ≥4	27	3,53	1,502-8,313	0,004	2,850	1,170-6,941	0,02

Supplementary Table 1: Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinico-pathological tumor features

Variables	N	NLR<4=117	NLR≥4=27	p-value
Age	<50	34	10	0,88
	>50	62	17	
Gender	Male	64	18	0,26
	Female	53	9	
BMI	<25	47	6	0,22
	>25	58	14	
	Missing Data	12	7	
Symptoms	No	51	13	0,67
	Yes	66	14	
Size	<30	59	13	0,70
	>30	50	13	
	Missing Data	8	1	
Ki67, mean +/-SD		5,0+/-4,9	5.2+/-4,6	0,84
Ki67	<5	70	12	0,14
	>5	47	15	
Stage T, AJCC 2017	T1/T2	73	18	0,71
	T3/T4	43	9	
Lymph node involvement	N0	70	15	0,37
	N1	38	12	
	Missing Data	9	0	
Synchronous metastasis	M0	87	15	0,05
	M1	30	12	

Figure 1

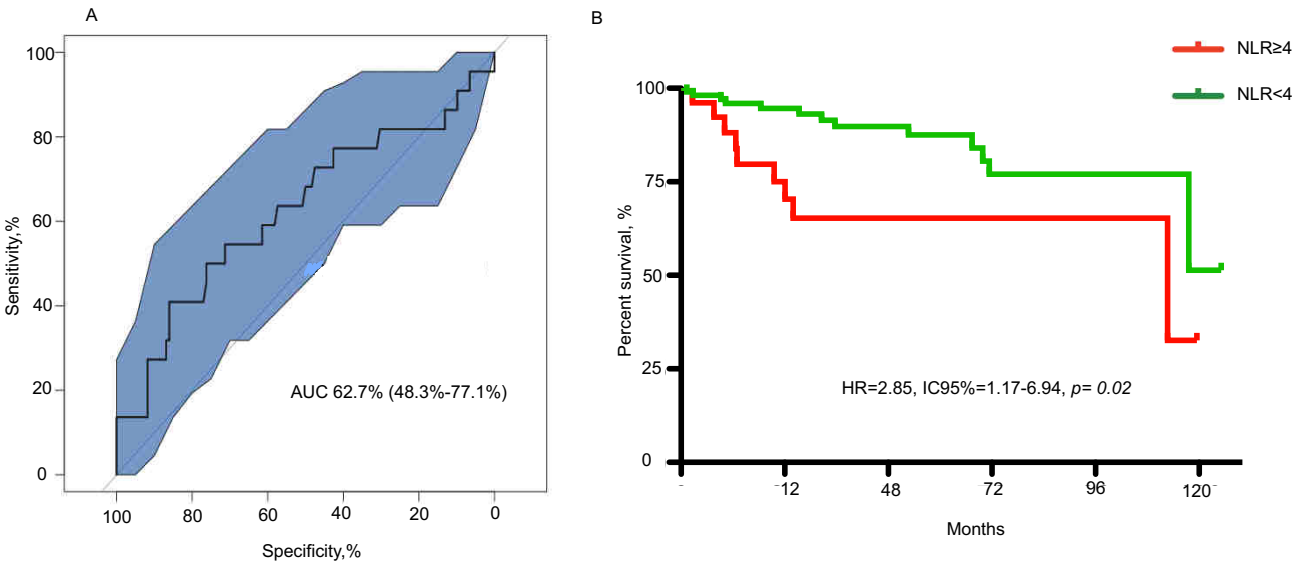


Figure 2

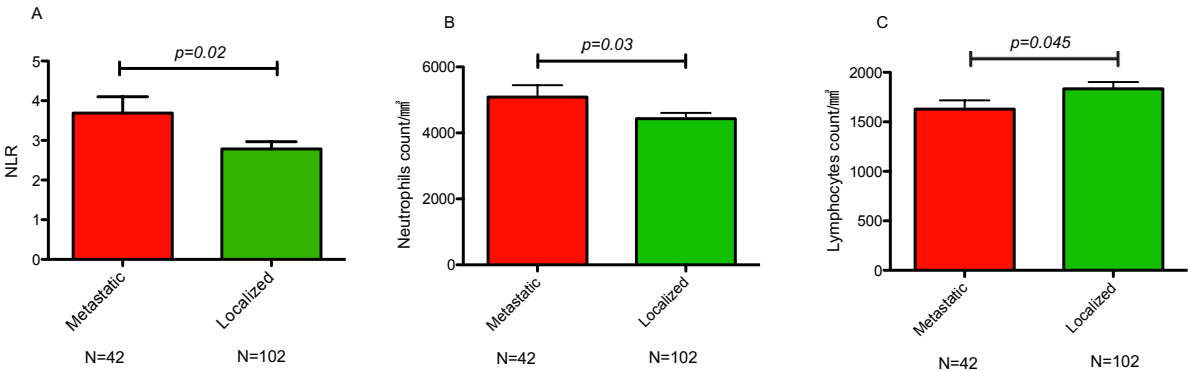
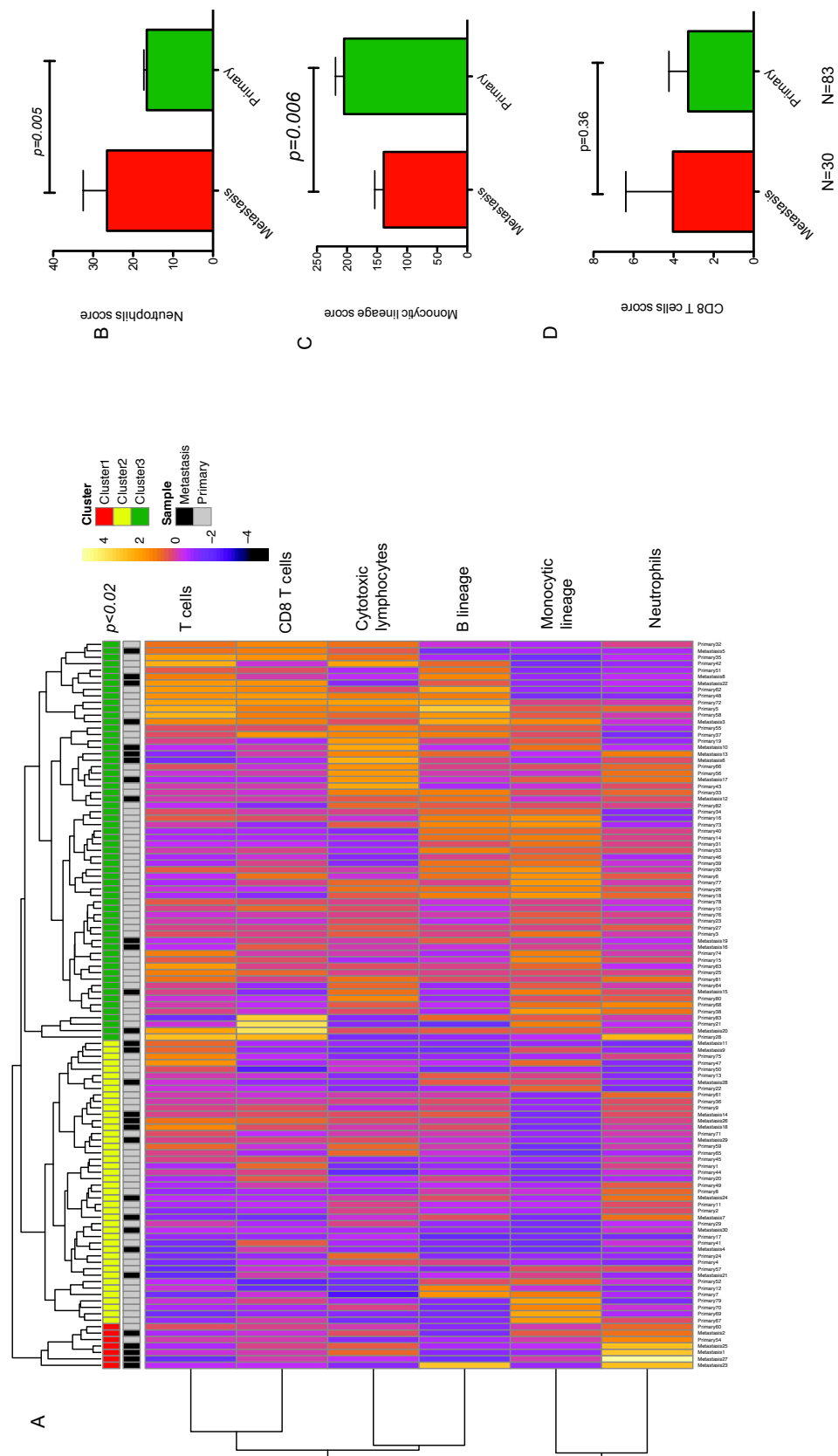


Figure 3



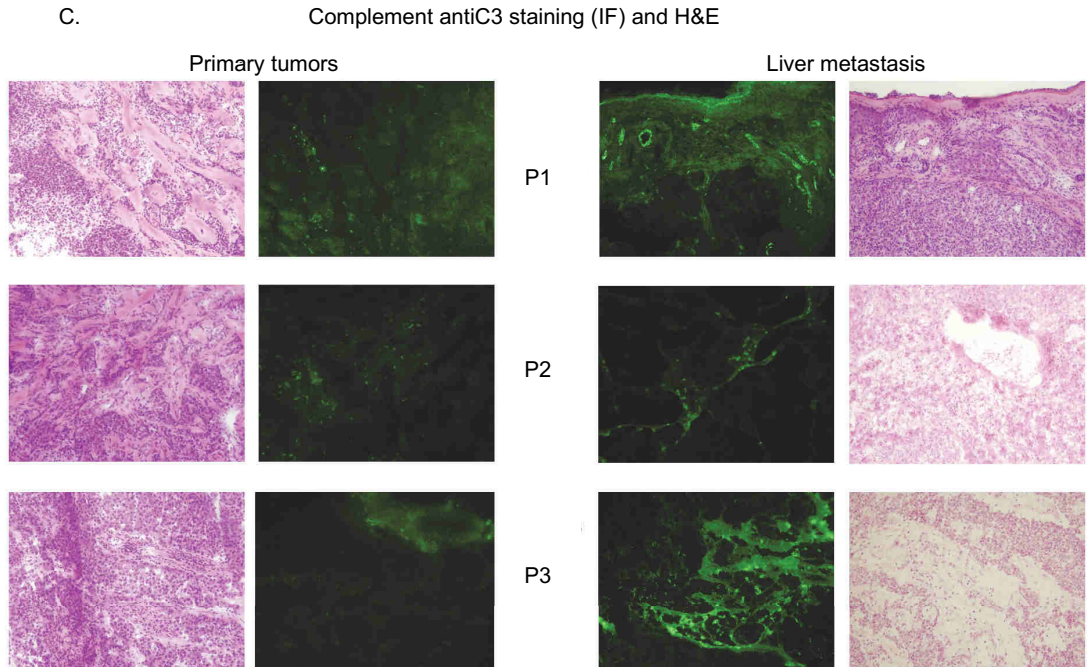
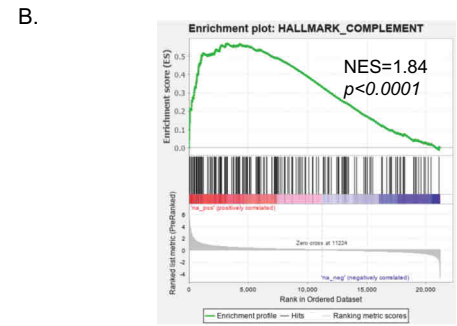
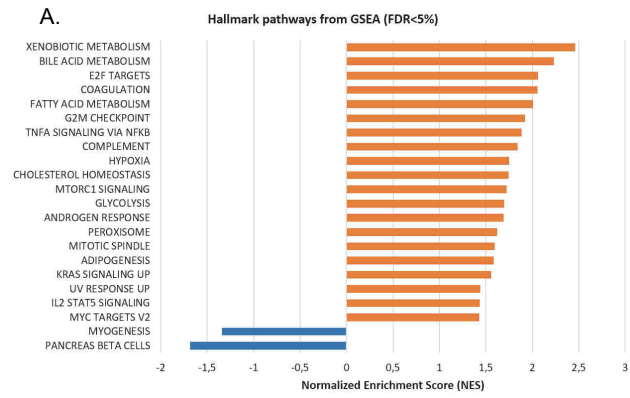
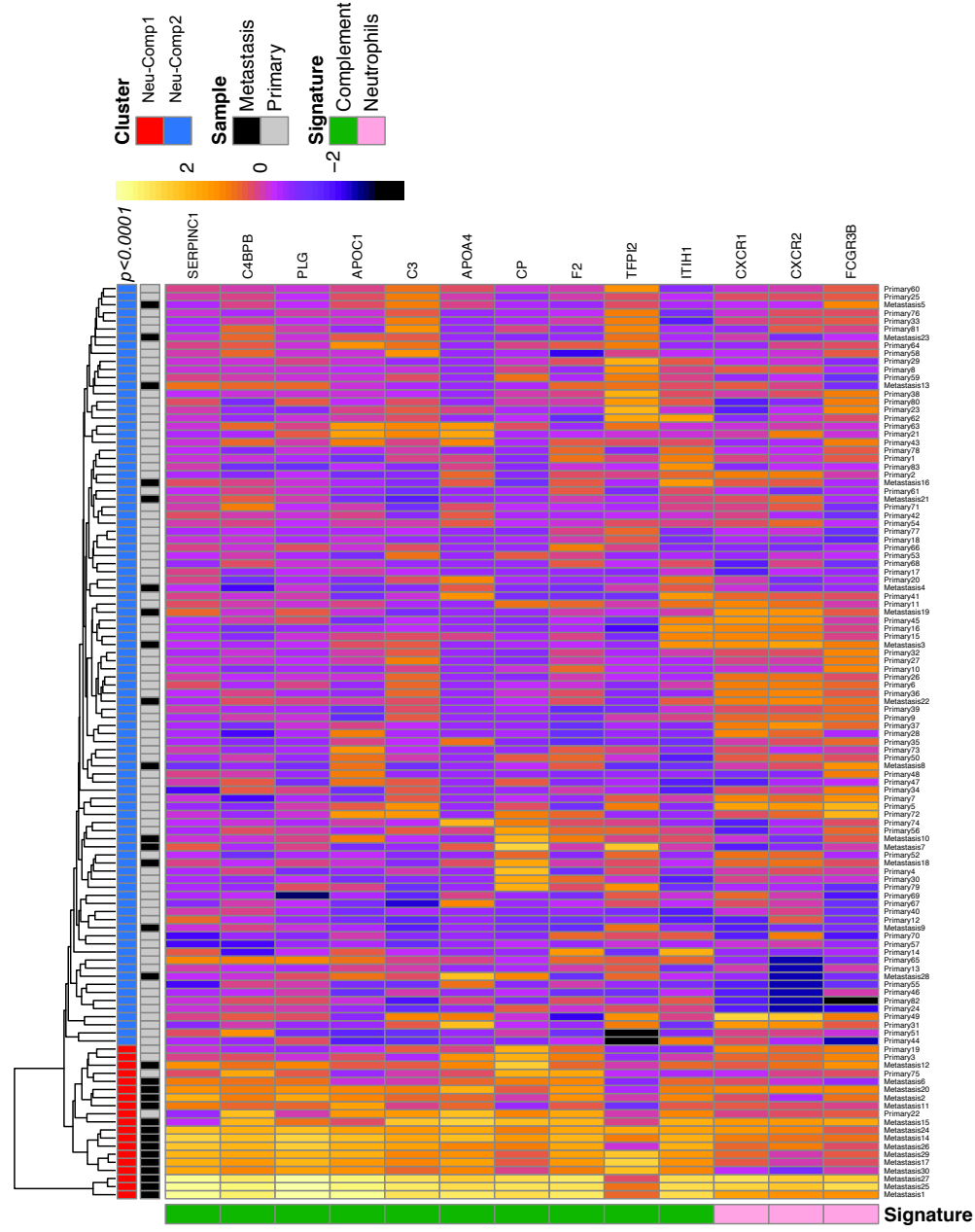
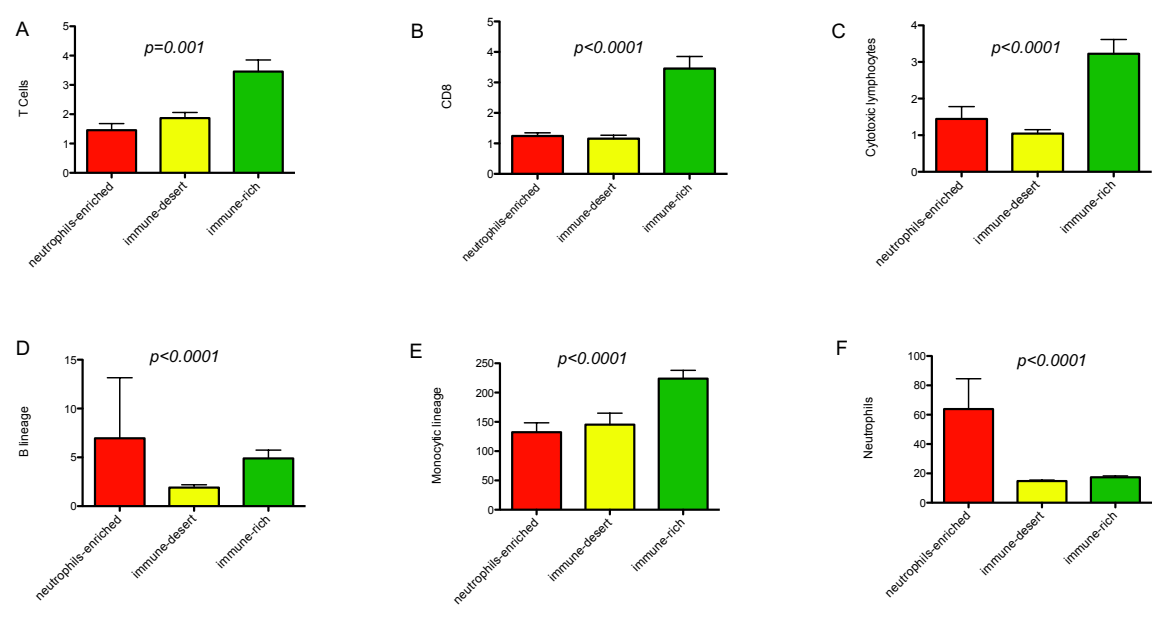


Figure 4

Figure 5



Supplementary Figure 1



Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DEBIEN Prénom : VERONIQUE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 26/06/2020.

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Introduction : Même si le rôle pronostique du ratio neutrophiles/lymphocytes (RNL) sanguin a été décrit dans différents types de cancer, son rôle et le seuil pronostique optimal dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées (TNEp) est peu clair. En outre, on ne sait pas à ce jour, si la distribution des cellules immunes varie entre les TNEp primaires et les métastases hépatiques.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur des TNEp bien différenciées de grade 1 et 2 diagnostiquées dans la région d'Alsace sur la période de 2008 au 2019. L'objectif de cette étude était de déterminer le meilleur seuil du RNL sanguin au diagnostic permettant de prédire le risque de survie globale. Les facteurs associés à une augmentation du RNL ont été examinés. Nous avons ensuite analysé le microenvironnement tumoral via la déconvolution des cellules immunes à partir des données des transcriptomes de 113 TNEp (83 tumeurs primaires et 30 métastases hépatiques) disponibles publiquement.

Résultats : 144 patients ayant une TNEp de grade 1 et 2 ont été identifiés, dont 129 opérés à visée curative. 42 patients avaient une atteinte métastatique synchrone. La survie globale médiane était de 29,6 mois. Un RNL sanguin supérieur à 4 a été retrouvé comme un facteur indépendant de survie globale dans la cohorte (HR=2,85 IC=[1,17-6,94], $p=0,02$). De façon intéressante, l'élévation du RNL sanguin était associée à la présence de métastases hépatiques synchrones ($p=0,05$). La déconvolution des transcriptomes et l'analyse de la distribution des cellules immunes ont montré une augmentation des neutrophiles dans les métastases hépatiques en comparaison avec les tumeurs primaires ($p=0,03$). En outre, l'analyse des enrichissements de l'ensemble de gènes (GSEA) a révélé l'activation de la voie du complément dans ces métastases ($p<0,001$).

Conclusions : Nous concluons qu'un RNL sanguin élevé est associé à la présence de métastases hépatiques synchrones et que l'augmentation des neutrophiles infiltrants les tumeurs caractérise les métastases en comparaison avec les tumeurs primaires. Nous suggérons que l'activation de la voie du complément pourrait attirer ces neutrophiles, favorisant l'inflammation induite par les cellules cancéreuses mais aussi leur potentiel métastatique.

Rubrique de classement : D.E.S d'oncologie médicale

Mots-clés : tumeurs neuroendocrines pancréatiques, ratio neutrophiles sur lymphocytes, microenvironnement tumoral, voie du complément, immunité innée

Président : Pr Jean-Emmanuel KURTZ

Assesseurs : Pr Gabriel MALOUF (directeur), Pr Bernard GOICHOT, Pr Marie-Pierrette CHENARD, Dr Pietro ADDEO

Adresse de l'auteur : 20A Rue de Liepvre 67100 STRASBOURG