



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **FOY Jean-Philippe**

Titre de la thèse : « Caractérisation transcriptomique de l'hétérogénéité des lésions à potentiel malin et des carcinomes épidermoïdes HPV-négatifs de la cavité orale ».



Résumé

La morbi-mortalité élevée des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale (CECO), qui peuvent se développer à partir de lésions orales à potentiel malin (LOPM), rend indispensable le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le décryptage de l'hétérogénéité moléculaire aux différentes étapes de la carcinogénèse orale pourrait permettre de personnaliser les stratégies thérapeutiques de prévention et de traitement de ces cancers. Notre objectif était de caractériser l'hétérogénéité transcriptomique des LOPM et des CECO.

Nous avons d'abord défini des signatures transcriptomiques associées aux changements histologiques de la carcinogénèse orale observés dans le modèle murin induit par le 4-NQO, montrant la pertinence de l'analyse de la dynamique temporelle du transcriptome pour améliorer la prévention des CECO. Cependant, ce modèle ne représentant qu'un sous-groupe particulier des CECO, nous avons ensuite étudié l'hétérogénéité inter-lésionnelle des LOPM en identifiant deux sous-types transcriptomiques principaux nommés « classical » et « immunological », qui sont caractérisés par différents biomarqueurs de risque de CECO.

Au stade invasif, nous avons également étudié l'hétérogénéité transcriptomique des CECO HPV-négatifs entre les patients non-fumeurs non-buveurs (NFNB) et les patients fumeurs buveurs (FB). Le microenvironnement immunitaire était la principale différence biologique entre NFNB et FB, suggérant un bénéfice accru des immunothérapies chez les NFNB. Le profil transcriptomique de réponse antivirale observé dans les CECO des NFNB pourrait être en faveur de leur origine virale.

En conclusion, l'hétérogénéité transcriptomique des LOPM et CECO suggère de personnaliser les stratégies thérapeutiques des patients porteurs de ces lésions.