DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **04 mai 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MAILLET Denis**

Titre de la thèse : *« Biomarqueurs circulants dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration »*

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est sous la dépendance des androgènes via leur liaison au récepteur nucléaire des androgènes (AR). Au stade métastatique, le traitement repose sur une déprivation androgénique (DA). Cependant, le CaP développe de manière inéluctable une résistance à cette castration (CRPC). Les hormonothérapies de seconde génération (H2G) sont largement utilisées en association avec la DA car elles ont montré un bénéfice en survie globale au stade CRPC et plus récemment dans le CaP métastatique hormono-sensible.

Les mécanismes de la résistance à la castration et aux H2G sont multiples et impliquent le plus souvent une réactivation de la voie de AR qui peut en particulier passer par l'émergence de variants d'épissage de AR constitutionnellement actifs dont le plus fréquent est AR-V7. Ils peuvent également impliquer l'activation de voies de signalisation alternatives, indépendantes de AR comme celle du récepteur HER2. Les cellules tumorales circulantes (CTCs), issues de la tumeur et reflet de la biologie tumorale, représentent un matériel de choix pour l'étude de l'expression de potentiels biomarqueurs.

Nous avons évalué l'impact pronostique et prédictif de l'expression de AR-V7 et de HER2 dans les CTCs de patients atteints de CRPC métastatique à l'introduction d'une H2G. Nous avons montré que la détection de AR-V7 dans les CTCs est un élément prédictif péjoratif de la réponse aux H2G et que l'utilisation d'une méthode de détection plus sensible permettait de mieux cibler la population de patients susceptible de répondre à un traitement par H2G. Nous avons également montré pour la première fois que la détection de HER2 dans les CTCs est un élément pronostique péjoratif dans le CRPC.

Mots clés : Cancer de la prostate, résistance à la castration, récepteur aux androgènes, variant d'épissage, AR-V7, HER2, cellules tumorales circulantes, biomarqueur.