



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PHILOUZE Pierre**

Titre de la thèse : « *Biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde avancé de l'oropharynx* »



Résumé

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (HNSCC) sont des cancers de mauvais pronostic, le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé, présentant souvent des récives locorégionales, une extension métastatique, et un taux de survie à 5 ans des patients qui n'excède pas 40 %. En dehors du statut HPV, il n'existe pas pour les HNSCC au stade curatif, de biomarqueurs de diagnostic précoce, de pronostic, et de choix/suivi thérapeutique, adaptés aux caractéristiques de la tumeur.

L'objectif de ce travail était d'identifier des biomarqueurs de la réparation des lésions de l'ADN et de la réponse au stress oxydant, pouvant prédire la réponse à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx.

Dans le cadre de l'étude clinique ChemRad (NCT02714920), nous nous sommes focalisés sur la détection et la réparation des cassures double brin via l'étude des foci γ H2AX, la phosphorylation de ATM, et l'expression du marqueur de cellule souche CD44 sur des biopsies tumorales cultivées et irradiées *ex vivo*. Une surexpression de γ H2AX, pATM et de CD44 chez les patients non-répondeurs au traitement a été associée à un mauvais pronostic à l'état basal. De plus, le ratio de l'expression de ces trois marqueurs à 24h après irradiation à 4 Gy versus 0 Gy était également prédictif d'une mauvaise réponse au traitement. Enfin la combinaison de ces 3 marqueurs augmentait le potentiel prédictif de la réponse au traitement. Par ailleurs, l'analyse morphologique et phénotypique des cellules tumorales circulantes (CTCs) sur biopsie liquide a permis de mettre en évidence une corrélation entre l'augmentation du nombre de CTCs entre deux cures de chimiothérapie et une diminution de la survie globale.

Sur une deuxième cohorte de patients, l'expression de NRF2, facteur de transcription impliqué dans la réponse au stress oxydant, a été analysée ainsi que celle de la peroxiredoxine 6, une protéine régulée par NRF2. Une analyse immunohistochimique sur tissu micro-array (TMA) a montré qu'une expression élevée de NRF2 et de la peroxiredoxine 6 était un facteur de mauvais pronostic sur les survies globale et sans progression. L'association de ces 2 biomarqueurs renforçait la significativité des résultats.

A l'issue de ce travail, nous proposons une combinaison de biomarqueurs prédictifs de la réponse à la radio(chimio)thérapie. L'analyse de ces biomarqueurs est réalisée sur biopsie solide, avant tout traitement et leur combinaison renforce le caractère prédictif de la réponse. Dans la suite du parcours du patient, en plus d'un suivi clinique et radiologique, nous montrons qu'une surveillance par biopsie liquide avec identification et quantification des CTCs pourrait être proposée.

Ces biomarqueurs doivent maintenant être validés sur des cohortes plus importantes de patients afin de proposer des traitements personnalisés, à partir de leur analyse sur biopsies tumorales initiales, et afin d'améliorer le suivi en identifiant les récives précoces sur biopsies liquides.