

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ZAHED Hana**

Titre de la thèse : « *Développement et validation d'outils pour la détection précoce du cancer des poumons : Modèles de prédiction de risque et biomarqueurs* »



Résumé

Le dépistage du cancer du poumon par tomographie à faible dose réduit la mortalité liée au cancer du poumon de 20-25% chez les fumeurs. Cependant cette intervention est associée à des bénéfices aussi bien qu'à des risques. Il est ainsi nécessaire de cibler uniquement les personnes à risque de développer la maladie qui pourront donc bénéficier de l'intervention. Ainsi nous travaillons à optimiser l'identification de la population éligible au dépistage grâce à l'utilisation de nouveaux outils tels que les biomarqueurs protéiques. Nos objectifs sont les suivants, premièrement de décrire l'impact du risque au sein de la population sur le taux de détection du cancer du poumon dans différents programmes de dépistage. Deuxièmement, d'identifier de nouveaux biomarqueurs protéiques associés au risque de cancer du poumon. Et finalement de développer et valider un modèle de prédiction du risque basé sur des protéines sanguines.

Dans le cadre de cette recherche, nous avons tout d'abord démontré que les différences de taux de détection observés entre deux programmes de dépistages aux Etats-Unis (the National Lung Screening Trial – NLST) et au Royaume-Uni (Manchester Lung Health Check-MLHC) étaient en partie dues à l'utilisation de différents critères d'éligibilité et distribution du risque du cancer du poumon dans la population dépistée.

Des études pilotes ont montré que l'utilisation de biomarqueurs protéiques améliore l'identification des futurs cancers du poumon, et donc pourrait optimiser la sélection de la population éligible. Ainsi nous avons mené une recherche de protéines haut-débit et avons analysé plus de 1000 protéines circulantes dans des échantillons sanguins (prélevés avant le

diagnostiques) d'une population internationale. Grâce à des algorithmes de rééchantillonnage et à des critères stricts, nous avons identifié 36 marqueurs protéiques associés au risque de cancer du poumon dans ces échantillons.

Par la suite, nous avons développé un panel personnalisé permettant de quantifier une sélection de protéines dans le but d'améliorer la détection précoce du cancer du poumon. À l'aide d'un échantillon représentatif de la population cible, nous avons développé un modèle préliminaire de prédiction du risque de cancer du poumon basé sur des protéines, qui inclut également l'âge, l'intensité du tabagisme et la durée du tabagisme. Nous avons pu démontrer que ce modèle préliminaire basé sur les protéines offre de meilleures performances en termes de discrimination, de sensibilité et de spécificité par rapport aux outils actuellement utilisés, ce qui permettrait d'augmenter l'efficacité du dépistage du cancer du poumon.

Mots clés : Cancer du poumon, modèles de prédictions de risque, biomarqueurs de risque, biomarqueurs protéiques, dépistage.