

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **04 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Elmira EBRAHIMI**

Titre de la thèse : Une étude exhaustive des facteurs de risque du cancer de la tête et du cou : perspectives épidémiologiques et génétiques

### **Résumé**



Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CÉTC) ainsi que le carcinome épidermoïde de l'œsophage, deux cancers touchant les voies aérodigestives supérieures (VADS), constituent un fardeau important pour la santé publique à l'échelle mondiale. Ces cancers se développent à travers une interaction complexe entre des expositions environnementales modifiables et des prédispositions génétiques innées. Malgré des efforts de recherche considérables, d'importantes lacunes subsistent dans la compréhension de l'effet cancérigène de la consommation d'alcool indépendamment de l'usage du tabac, ainsi que dans l'identification de nouveaux loci de susceptibilité génétique et de leurs interactions avec les facteurs de risque environnementaux. Cette thèse vise à combler ces lacunes à travers deux études complémentaires destinées à clarifier comment les déterminants liés au mode de vie et à la génétique contribuent au risque de cancer des VADS. La première partie de ce travail repose sur une étude observationnelle de grande envergure évaluant l'association entre la consommation d'alcool et l'incidence des cancers des VADS. Cette analyse s'appuie sur des données regroupées provenant de 28 études de cohorte prospectives, totalisant près de 2,4 millions de participants avec une durée médiane de suivi de 15,5 ans, au cours de laquelle 6

903 cas incidents de cancer des VADS ont été recensés. Les résultats montrent qu'un faible niveau de consommation d'alcool, environ une boisson standard par jour, augmente significativement le risque de cancer des VADS par rapport à une consommation minimale (0,1–<5 grammes par jour). Il est essentiel de souligner que cette relation dose–effet reste visible même chez les individus n'ayant jamais fumé, fournissant ainsi un argument solide en faveur du rôle indépendant de l'alcool dans le risque de cancer des VADS. Cette association se maintient pour différents types de boissons alcoolisées, bien que l'ampleur du risque varie selon le sexe, la région géographique et l'indice de masse corporelle. S'appuyant sur ces données épidémiologiques, la seconde partie de cette recherche a consisté en une étude d'association pangénomique (GWAS) menée auprès de populations d'ascendances diverses, comprenant 19 073 cas de CETS et 38 857 témoins. Cette étude a permis d'identifier 29 nouveaux loci de susceptibilité, dont un variant protecteur (rs78378222) situé dans la région non traduite 3' du gène TP53. L'analyse des interactions gène–environnement a également révélé que les effets de certains variants génétiques sont modulés par l'exposition à des agents cancérigènes établis. Prises ensemble, ces études apportent des éléments de preuve convaincants que la consommation d'alcool augmente indépendamment le risque de cancer des VADS, et que la prédisposition génétique influence ce risque tant de manière directe que via son interaction avec des expositions environnementales. L'identification de nouveaux loci génétiques améliore la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents à la cancérogenèse des VADS et souligne l'importance de stratégies de prévention intégrées, combinant la modification des comportements à une évaluation du profil de risque génétique.

**Mots-clés :**

Cancers de la tête et du cou, Études d'association pangénomique, Facteurs de risque, Susceptibilité génétique, Consommation d'alcool, Fumer la cigarette