

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **31 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur KEPENEKIAN Vahan**

Titre des travaux : « *Approche multidimensionnelle de la chimiorésistance de la maladie métastatique primitive et secondaire du péritoine* »

Résumé



Le péritoine est un site particulier de progression métastatique de cancers intra-abdominaux (colon, estomac et ovaires notamment) et de maladies primitives de cet organe (mésothéliome et pseudomyxome). Il est particulier parce qu'il est associé à un pronostic significativement plus délétère que les autres sites métastatiques. Principalement parce que son anatomie et son histologie l'isolent en partie de la circulation générale systémique, mais aussi parce que la biologie moléculaire de ces métastases est spécifique, souvent plus agressive. Ces particularités, d'abord péjoratives pour les patients, peuvent devenir un avantage lorsqu'il s'agit de délivrer des traitements directement en intra-péritonéal. Cet isolement permet en effet d'utiliser des concentrations autrement nocives par voie systémique tandis que la caractérisation moléculaire autorise l'administration de molécules ciblées.

L'articulation de cette dualité est à la base de mes travaux de recherche et d'encadrement, cherchant à la fois à mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement de ces métastases et leur chimiorésistance, et des moyens pour améliorer l'efficacité des traitements. Au cours de ma thèse, j'ai étudié un mécanisme moléculaire de résistance à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) - la sécrétion d'une protéine de choc thermique (Hsp27) - et évaluer l'utilisation d'un oligonucléotide antisens capable de bloquer la traduction de l'ARN messager de l'Hsp27 dans un modèle de carcinose d'origine colique chez le rat. En parallèle, nos expérimentations ont participé à développer une nouvelle technique d'administration intrapéritonéale de chimiothérapie, la PIPAC (*Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*) en testant la distribution et la pénétration du cisplatine chez le cochon. Cette évaluation s'est poursuivie en clinique, en particulier dans le mésothéliome péritonéal, les carcinoses gastriques et coliques.

Travaux actuels

La compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la progression métastatique et l'échappement de la maladie aux traitements connaît une révolution avec l'avènement des biopsies liquides (cellules tumorales circulantes - CTC - et ADN tumoral circulant - ADNtc) et du séquençage génétique haut débit. Les premières permettent de détecter, suivre et mesurer la maladie résiduelle circulante à l'origine d'une classification beaucoup

plus sensible des patients métastatiques. Le deuxième outil permet une analyse précise de cette maladie circulante, propice à sélectionner, à l'échelle individuelle et en temps-réel, les traitements les plus appropriés.

Dans le cas des métastases péritonéales, cette double révolution permet de caractériser finement la pathogénèse de ces lésions en différenciant maladie systémique et maladie loco-régionale par la comparaison des taux de CTC et d'ADNtc entre le liquide péritonéal et le sang. Cette distinction ouvre la voie à des stratégies de traitement différentes avec intensification loco-régionale ou, à l'inverse, systémique. Un autre aspect est l'hétérogénéité moléculaire chez un même patient, et les phénomènes de progression clonale, dont la caractérisation devient possible. La dynamique du processus métastatique ainsi monitorée laisse entrevoir des stratégies thérapeutiques et de surveillance d'une grande précision. Nous œuvrons ainsi au développement de techniques de détection d'ADNtc plus sensibles, basées sur les modifications épigénétiques, de techniques d'isolement des CTC autorisant leur mise en culture pour tester leur chimiosensibilité. Enfin le bénéfice de l'utilisation des biopsies liquides pour la surveillance des patients traités radicalement est également en cours.