

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **06 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame COUTZAC Clélia**

Titre des travaux : « Plasticité tumorale et du microenvironnement tumoral des cancers œsogastriques en cours de traitements anti-cancéreux »



Résumé

Dans le cadre de mon activité au Centre Léon Bérard, je mène des projets de recherche clinique et translationnelle en oncologie digestive, avec un intérêt particulier pour les mécanismes de réponse et de résistance aux traitements anticancéreux, dans le but d'améliorer les options thérapeutiques proposées à mes patients.

Ma thèse d'université portait sur l'impact du microbiote intestinal sur l'efficacité de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) chez les patients atteints de mélanome métastatique. Après avoir mis en évidence qu'un microbiote enrichi en Firmicutes était associé à une meilleure réponse clinique, nous avons exploré le rôle du butyrate (principal métabolite de ces bactéries) sur l'efficacité de l'anti-CTLA-4, à la fois dans des modèles murins et dans deux cohortes de patients traités par ipilimumab. Chez la souris, nous avons observé que la supplémentation en butyrate inhibait l'efficacité antitumorale de l'anti-CTLA-4. Le butyrate inhibe la maturation des cellules dendritiques, entraînant une activation déficiente des lymphocytes T spécifiques d'antigènes via l'axe CD28/B7, réduisant ainsi la réponse immunitaire antitumorale. Chez l'Homme, une concentration sérique élevée en butyrate était associée à une moindre survie, soulignant le rôle critique du microbiote et de ses métabolites dans réponse antitumorale de l'anticorps anti-CTLA-4.

Nos recherches actuelles portent sur les adénocarcinomes œsogastriques résécables, pour lesquels la chimiothérapie péri-opératoire est le traitement de référence, malgré une grande hétérogénéité de réponse pathologique. L'hétérogénéité histologique, moléculaire et immunitaire de ces cancers justifie le développement de nouvelles approches personnalisées, reposant notamment sur des combinaisons thérapeutiques incluant la chimiothérapie. Notre objectif est d'identifier des marqueurs de réponse et/ou résistance aux traitements anti-cancéreux pour ajuster les stratégies de prise de charge.

Le premier axe de recherche analyse l'évolution tumorale et du microenvironnement sous chimiothérapie néoadjuvante dans les adénocarcinomes œsogastriques localisés et résécables. Nous avons appliqué des analyses moléculaires et spatiales sur une cohorte rétrospective de (59 patients), nous permettant de mettre en évidence chez les patients en rechute métastatique, des signatures transcriptomiques différentes entre patients chimiosensibles et chimiorésistants. Ces résultats ont conduit à la mise en place d'une cohorte prospective (GOT-IM, NCT05644431) intégrant des analyses multi-OMICS pour explorer la plasticité tumorale au cours du traitement en particulier chez les patients chimiorésistants.

Le second axe s'intéresse aux adénocarcinomes œsogastriques MSI localisés, traités en néoadjuvant par immunothérapie. Grâce à l'essai multicentrique IMHOTEP (NCT04795661), nous disposons de prélèvements permettant d'étudier les mécanismes de résistance primaire à l'anti-PD-1, peu efficace dans cette population. En nous appuyant sur des analyses moléculaires et spatiales en pré-thérapeutique et au

moment de la chirurgie, nous cherchons à identifier des marqueurs de résistance afin de mieux sélectionner les patients qui tireraient bénéfice à avoir une combinaison thérapeutique au lieu d'une monothérapie par anti-PD-1.

Ces projets visent à concevoir des stratégies thérapeutiques personnalisées, en particulier pour les patients résistants au traitement néoadjuvant, afin d'améliorer significativement leur taux de guérison.