

# Avis de Soutenance

Madame Pauline CORBAUX

Recherche Clinique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Modélisation mathématique des cinétiques des marqueurs circulants comme aide à la décision thérapeutique dans les cancers de l'ovaire*

dirigés par Monsieur Benoit YOU

Soutenance prévue le **jeudi 18 décembre 2025** à 15h00

Lieu : Université Lyon 1 Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud (Salle des thèses) 165  
Chemin du Petit Revoyet, 69921 Oullins-Pierre-Bénite

## Composition du jury proposé

|                        |                                      |                    |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| M. Benoit YOU          | Université Lyon 1                    | Directeur de thèse |
| M. Gilles FREYER       | Université Lyon 1                    | Examineur          |
| Mme Stéphanie LHEUREUX | Université de Toronto Canada         | Examinatrice       |
| M. Etienne CHATELUT    | Université de Toulouse               | Examineur          |
| Mme Enora LAAS-FARON   | Institut Curie Paris                 | Examinatrice       |
| Mme Emilie HENIN       | Calvagone SAS Chazay d'Azergues      | Examinatrice       |
| M. Edouard OLLIER      | Université Jean Monnet Saint-Etienne | Rapporteur         |
| M. Antonin SCHMITT     | Université Bourgogne Europe Dijon    | Rapporteur         |
| M. Olivier COLOMBAN    | Université Lyon 1                    | Invité             |

**Mots-clés :** modélisation, biomarqueurs, cancer de l'ovaire, CA-125, valeur pronostique, valeur prédictive,

## Résumé :

Le cancer de l'ovaire constitue la deuxième cause de mortalité par cancer gynécologique dans le monde, et la première dans les pays occidentaux. Souvent diagnostiqué à un stade avancé, son traitement repose sur l'association d'une chirurgie de cytoréduction et d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Si la valeur pronostique du stade tumoral et de la qualité de la chirurgie est bien établie, l'évaluation précoce de la chimiosensibilité demeure un enjeu majeur pour optimiser la prise en charge des patientes. Le CA-125 est un biomarqueur sérique reflétant la masse tumorale des carcinomes épithéliaux de l'ovaire. En cours de traitement, son interprétation repose sur la variation de concentration entre deux mesures successives, selon les critères du GCIG. Cette approche ponctuelle ne rend pas compte de la complexité de la cinétique longitudinale du CA-125, ni de la variabilité inter- et intra-individuelle, et n'est validée que pour les situations de rechute. Le recours à la modélisation mathématique, notamment selon une approche de pharmacocinétique de population, permet de décrire plus finement la dynamique longitudinale des biomarqueurs. La modélisation semi-mécanistique du CA-125 a ainsi conduit à l'identification du paramètre KELIM (K

CA-125 ELIMination rate constant), estimé à partir des valeurs de CA-125 pendant les 100 premiers jours de chimiothérapie dans les cancers de l'ovaire avancés en première ligne de traitement. Plusieurs analyses rétrospectives ont suggéré ce score comme un indicateur de chimiosensibilité tumorale intrinsèque et un outil prometteur de stratification pronostique et prédictive. Nous proposons, dans cette thèse, d'évaluer la valeur pronostique et prédictive du KELIM et, plus largement, de la modélisation des cinétiques de biomarqueurs tumoraux circulants dans les carcinomes épithéliaux de l'ovaire, dans la perspective d'une optimisation de la prise en charge des patientes. Dans un premier temps, nous avons confirmé, à partir d'une base de données individuelle méta-analytique de patientes atteintes de cancers de l'ovaire nouvellement diagnostiqués, la valeur pronostique importante du KELIM, complémentaire de la qualité de la chirurgie. Nous avons précisé la place du KELIM chez les patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire localisé (FIGO I-II) non mucineux, et suggéré des différences de chimiosensibilité entre femmes occidentales et japonaises. Nous avons ensuite évalué la valeur prédictive du KELIM dans une cohorte de patientes traitées par chimiothérapie et immunothérapie néoadjuvantes, issues des essais NEOPEMBROV et INEOV. Si KELIM a confirmé sa capacité à prédire la réponse globale au traitement néoadjuvant, il n'a pas permis d'identifier une sous-population bénéficiant spécifiquement de l'immunothérapie. Enfin, nous avons étudié la cinétique des nucléosomes circulants, complexes d'ADN et d'histones porteurs de modifications post-traductionnelles, chez des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire en première ligne. Les taux initiaux de H3K36Me3 et H3K27Me3 apparaissaient comme marqueurs pronostiques indépendants, suggérant leur intérêt pour affiner la stratification pronostique, en complément au KELIM. En conclusion, nos travaux ont confirmé la valeur pronostique majeure du KELIM dans les cancers de l'ovaire de stade avancé, venant soutenir son intégration en pratique clinique pour identifier précocement les patientes au pronostic péjoratif, susceptibles de bénéficier d'une intensification thérapeutique. Nous avons également précisé son utilité dans les cancers de stade localisé et suggéré des spécificités selon l'origine ethnique des patientes. Enfin, nous avons identifié des biomarqueurs épigénétiques émergents, ouvrant de nouvelles perspectives pour la médecine de précision dans le cancer de l'ovaire.