

Résumé de la thèse :

Les traitements anticancéreux génotoxiques contribuent au développement des tumeurs primitives multiples dans le syndrome de Li-Fraumeni

par Edwige Kasper

Thèse d'exercice soutenue le 16 octobre 2017, thèse de sciences soutenue le 22 décembre 2017

Résumé :

Le syndrome de Li-Fraumeni (LFS), dû à des mutations constitutionnelles du gène *TP53*, est l'une des prédispositions au cancer les plus sévères, caractérisée par un âge d'apparition précoce et un large spectre tumoral. Nous avons rapporté récemment, chez les patients LFS, une incidence élevée de cancers primitifs multiples (CPM) (>40%), comprenant des tumeurs secondaires aux traitements. Ces observations cliniques et l'analyse du mécanisme d'action des anticancéreux nous ont conduits à envisager un lien entre ces traitements et le développement de CPM chez les patients LFS. La génotoxicité de la majorité des anticancéreux, exceptés les poisons du fuseau, a été démontrée dans les cellules humaines et dans un modèle murin grâce à un test de génotoxicité ciblant la voie p53, développé dans notre laboratoire (Zerdoumi, Kasper et al, Mutation Res, 2015).

Nous avons ensuite évalué *in vivo* l'impact des traitements génotoxiques sur le développement des tumeurs en utilisant un modèle de souris LFS. Des souris *TP53 KO-/-*, *wt/-* et *wt/wt* ont été exposées aux rayons X ou à 2 anticancéreux : un poison du fuseau (docétaxel) et un inhibiteur de la topoisomérase (etoposide). Les rayons X et l'etoposide accélèrent le développement tumoral chez les souris *TP53 KO-/-* et *wt/-*, contrairement au docétaxel qui est sans effet sur la cinétique du développement tumoral. Cette étude apporte donc la preuve que les anticancéreux génotoxiques contribuent au développement des CPM chez les patients LFS. Par conséquent, chez ces patients, la radiothérapie doit être évitée lorsque cela est possible et la chirurgie doit être priorisée. Les laboratoires de diagnostic doivent s'engager à effectuer l'analyse du gène *TP53* en urgence avant la radiothérapie chez les patients évocateurs de LFS, comme les patientes atteintes d'un cancer du sein très précoce (< 31 ans), et l'utilisation de traitements non génotoxiques doit à l'avenir être favorisée pour réduire le risque de CPM chez les patients LFS.