

Avis de soutenance

Monsieur Arthur MARICHEZ

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation du cholangiocarcinome extra-hépatique et développement de modèles prédictifs diagnostiques fondés sur le profilage protéomique

dirigés par Madame Laurence CHICHE

Soutenance prévue le **mardi 22 septembre 2026** à 16h00

Lieu : Centre Médico-Chirurgical Magellan Hôpital Haut Lévêque 1 Avenue de Magellan 33600 Pessac

Salle : Christophe Colomb

Composition du jury :

Mme Laurence CHICHE	CHU de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme ASTRID HERRERO	Hôpital Saint-Eloi - CHU de Montpellier	Rapporteuse
M. PIETRO ADDEO	Hôpital Hautepierre - Hôpitaux Universitaire de Strasbourg	Rapporteur
Mme Aurélie BEAUFRÈRE	Hôpital Beaujon - APHP	Examinatrice
M. Safi DOKMAK	Hôpital Beaujon - APHP	Examineur

Mots-clés : Cholangiocarcinome Extra-hépatique, Diagnostic, Modèle prédictif, Profilage protéomique, Protéomique

Résumé :

Le cholangiocarcinome extra-hépatique (CCAe) est une tumeur rare et de mauvais pronostic, dont la prise en charge diagnostique demeure complexe. Ce travail de thèse s'est attaché à améliorer le diagnostic positif et différentiel de ce cancer par une approche de profilage protéomique. Le CCAe regroupe deux entités anatomiques : le cholangiocarcinome péri-hilaire (CCAp), développé au niveau de la convergence biliaire, des divisions de 1er ordre jusqu'à l'origine du canal cystique, et le cholangiocarcinome distal (CCAd), situé sur le bas cholédoque sus-ampullaire. Tous stades confondus, la survie à 5 ans est inférieure à 10 %. Si la suspicion diagnostique est aisée devant un ictère, une altération de l'état général et une sténose biliaire à l'imagerie, le diagnostic de certitude reste difficile : l'examen histologique des prélèvements cytologiques (PC) endobiliaires, gold standard du diagnostic positif, n'a qu'une sensibilité de l'ordre de 50%. Cette errance diagnostique expose les patients à des examens complémentaires répétés et potentiellement morbides, à des chirurgies majeures parfois inutiles en cas de lésion bénigne, et à un retard à l'initiation d'une chimiothérapie palliative en cas de lésion non résécable. C'est dans ce contexte que ce travail a eu pour objectif principal d'identifier une signature protéomique diagnostique applicable aux PC. Le profilage protéomique de 38 PC a permis d'établir un modèle prédictif fondé sur une signature stromale obtenue après déconvolution cellulaire, dont les performances ont été validées avec une cohorte interne et une cohorte externe sur respectivement 19 et 14 patients. Une étape préalable a consisté à caractériser le CCAe sur le plan clinico-oncologique et protéomique, à partir d'une série de 204 patients opérés au CHU de Bordeaux entre 2007 - 2023. Cette analyse a montré que la survie globale et la survie sans récidence des CCAp et des CCAd était comparable, la localisation anatomique n'étant pas un facteur indépendant de survie. Le profilage protéomique ne distinguait pas ces deux localisations, qui partageaient une activation commune des voies de transition épithélio-mésenchymateuse, justifiant de considérer ces deux tumeurs comme une seule entité oncologique. Au-delà du diagnostic positif, la prise en charge du CCAe soulève la question du diagnostic différentiel, en particulier pour le CCAd vis-à-vis de l'adénocarcinome pancréatique (ADKp). Ces deux cancers, anatomiquement proches, sont difficiles à distinguer en histologie lorsque la tumeur envahit à la fois le parenchyme pancréatique et le cholédoque, conduisant à les classer comme adénocarcinomes «pancréatico-biliaires»

(ADK P-B). Cette incertitude diagnostique se traduit par une incertitude thérapeutique quant au choix de la chimiothérapie adjuvante ou palliative, susceptible d'impacter la survie des patients en cas de traitement inadapté. L'analyse des duodénopancréatectomies céphaliques réalisées pour CCAAd ou ADK résécable d'emblée au CHU de Bordeaux entre 2018 et 2023, à l'ère des chimiothérapies modernes, a confirmé l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur la survie des patients atteints d'ADKp. Ce constat souligne la nécessité d'administrer une chimiothérapie adaptée au type tumoral, et par conséquent d'établir un diagnostic histologique fiable sur les pièces opératoires des tumeurs péri-ampullaires. C'est pourquoi nous avons développé, à partir d'une cohorte de 20 patients opérés pour un CCAAd ou d'ADKp au diagnostic certain, une signature protéomique différentielle associée à un modèle prédictif destiné à classer les ADK P-B indéterminés. Au total, ce travail propose une caractérisation du CCAe et la mise en place de modèles prédictifs fondés sur le profilage protéomique. Ces modèles couvrent à la fois le diagnostic positif sur PC et le diagnostic différentiel sur pièces opératoires, avec pour objectif d'améliorer la précision diagnostique et d'ajuster la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CCAe.