



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Gaël BOIVIN

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en médecine et ès sciences (MD-PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Etude et modulation du micro-environnement immunitaire
dans un modèle de cancer pulmonaire pré-clinique pour
optimiser les traitements de radiothérapie**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean BOURHIS

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 29 novembre 2019 à 16h30

Auditoire Jequier Doge, CHUV-PMU, BH-08
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. John Prior
Vice-Directeur de l'Ecole Doctorale

Titre: Etude et modulation du micro-environnement immunitaire dans un modèle de cancer pulmonaire pré-clinique pour optimiser les traitements de radiothérapie.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y a eu 2,09 millions de nouveaux cas de cancer du poumon diagnostiqué en 2018, pour 1,76 millions de décès. Pour les patients diagnostiqués à un stade précoce de la maladie, la radiothérapie a démontré son efficacité à visée curative. Pour les patients diagnostiqués à un stade avancé, qui représentent la majorité des patients, les immunothérapies, qui amplifient la réaction immunitaire anti-tumorale, semblent prometteuses, mais le taux de réponse relativement faible reste une limite à améliorer. La radiothérapie est un puissant modulateur du système immunitaire et pourrait donc avoir un effet synergique avec les immunothérapies. Mais pour maîtriser ces combinaisons de traitement, il est nécessaire de mieux caractériser les effets de la radiothérapie sur le microenvironnement tumoral. Notamment, il faut comprendre la redistribution des grands acteurs cellulaires après une irradiation qui pourrait avoir un effet positif ou négatif sur l'immunité anti-tumorale.

Pour étudier cette problématique, nous avons utilisé un modèle murin pré-clinique dont le processus tumoral est exclusivement déclenché dans le poumon par des modifications génétiques fréquemment retrouvées chez les patients humains. Dans un premier temps, nous avons développé une méthode pour caractériser la signature immune de ces tumeurs. Puis nous avons appliqué cette méthode sur des tumeurs traitées par radiothérapie.

Nous avons décrit une composante immunitaire tumorale complexe et mixte avec ; d'une part des structures ressemblant à des ganglions à proximité immédiate des tumeurs, hautement prolifératives et que nous suspectons être une source importante des cellules effectrices de l'immunité anti-tumorale; et d'autre part une infiltration importante par des cellules provenant de la circulation sanguine, les neutrophiles, que nous suspectons être des cellules négativement régulatrices de l'immunité anti-tumorale.

Comme la radiothérapie est une modalité de traitement localisée, cette différence de provenance est importante. Nous avons en effet montré que les structures pseudo-ganglionnaires qui sont dans le champ de traitement sont sévèrement endommagées par la radiothérapie mais se reconstituent dans un délai de deux semaines. Durant cet intervalle, les neutrophiles sont surreprésentés dans l'espace tumoral, car leur source, le sang, n'est quant à elle pas affectée par le traitement. Nous avons donc par la suite essayé d'inverser ce déséquilibre en utilisant des anticorps pour limiter l'influx de cellules régulatrices depuis le sang. Nous n'avons pas réussi à réduire le nombre de cellules régulatrices mais nous avons montré que réduire leur « espérance de vie » était suffisant pour augmenter l'efficacité du traitement. D'après notre compréhension actuelle, le « vieillissement » cellulaire anormal intra-tumoral d'un certain sous type de cellules immunes aurait donc un effet délétère.