

Soutenance de thèse

Camille GERARD

Master - Licence de méd. générale,
Université de Cluj-Napoca, Roumanie

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 :

Exploring mechanisms of therapy resistance and response in melanoma, with a focus on uveal melanoma

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur
Olivier Michielin

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 9 décembre 2022
à 17.00**

Salle 030

Agora

Rue du Bugnon 25A, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. John PRIOR
Vice-Directeur de l'École Doctorale

Camille Gerard

Precision Oncology Centre/Oncology Department, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Cancer Dynamics Lab/The Francis Crick Institute, London, United Kingdom

Investigations des mécanismes de résistance et réponse aux traitements du mélanome, avec une analyse plus approfondie dans le cas du mélanome uvéal

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont amélioré le paysage thérapeutique du mélanome. Cependant, le taux de réponse diffère selon les types de mélanome : 58 % pour le mélanome cutané métastatique et moins de 10 % pour le mélanome uvéal métastatique (mUM). Si les mélanomes ont la même cellule d'origine (les mélanocytes), les types ont des profils génomiques et immunitaires distincts. Dans le cas du mUM, un cancer rare et agressif, le tebentafusp est le premier traitement à améliorer la survie. Contrairement au mélanome uvéal primaire (pUM), le paysage moléculaire du mUM est peu connu. Dans le cadre de l'étude PEACE (Evaluation Posthume de l'Environnement du Cancer Avancé), nous avons réalisé des prélèvements tumoraux après le décès chez 10 patients (pts) atteints de mUM. Au total, 414 échantillons tumoraux post-mortem ont été collectés (12-68 par pt) provenant de jusqu'à 15 sites métastatiques par pt. 8/10 et 4/10 pts ont reçu des ICI et du tebentafusp, respectivement. Nous avons réalisé une analyse histopathologique détaillée des métastases (mets) et des tumeurs primaires archivées (365 lames H&E) ainsi qu'un séquençage ciblé chez un sous-ensemble de 8 pts afin d'examiner le paysage morphologique et moléculaire du mUM létal. L'échantillonnage multiple permet de découvrir l'hétérogénéité des mutations tertiaires et des altérations du nombre de copies intra- et inter- patients. Les tumeurs présentant une mutation *SF3B1* et *BAP1* ont des caractéristiques génomiques et histopathologiques différentes, même au moment de la mort. La monosomie 3 est associée à des cellules épithélioïdes et se trouve principalement dans le foie par rapport aux sites extra-hépatiques. Le mUM présente principalement des phénotypes sans ou avec peu de lymphocytes T mais extra-tumoraux. En particulier, le traitement avec tebentafusp a été associé à la présence d'un infiltrat de cellules T dans les échantillons métastatiques. Les échantillons de patients traités par tebentafusp montrent une hétérogénéité intra- et inter-tumorale de l'expression de gp100 et de HLA-A, suggérant des mécanismes possibles de résistance au tebentafusp. Notre étude a permis de mettre en évidence des associations entre les données génomiques, histopathologiques, radiologiques et cliniques du mUM létal et les mécanismes du tebentafusp. De plus, nous avons recueilli les données cliniques, radiologiques et les coûts de 62 patients atteints de mélanome traités par ipilimumab-nivolumab (ipi-nivo) au CHUV, en Suisse. Les coûts associés à l'ipi-nivo dans le mélanome sont principalement les médicaments, tandis que les coûts de toxicité sont marginaux. Les patients qui ont présenté des grades de toxicité élevés après l'ipi-nivo ont également bénéficié davantage des thérapies. Des études prospectives avec un plus grand nombre de patients doivent le confirmer.