

Avis de Soutenance

Madame Emilie CLEMENT

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Compréhension Des Mécanismes Moléculaires Et Cellulaires Des "Antibody-Drug Conjugates" Dans Des Modèles Innovants De Métastases Leptoméningées De Cancer Du Sein

dirigés par Monsieur Thomas BACHELOT

Soutenance prévue le **mercredi 19 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle des Thèses 28 rue Laennec, 69008 Lyon

Salle : des Thèses

Composition du jury proposé

M. Thomas BACHELOT	Centre Léon Bérard Lyon	Directeur de thèse
Mme Sophie BARILLE-NION	INSERM Nantes	Rapporteuse
M. Marc LOPEZ	INSERM Marseille	Rapporteur
Mme Françoise LENFANT	INSERM Toulouse	Examinatrice
Mme Marie-Cécile MICHALLET	CNRS Lyon	Examinatrice
Mme Agnes BERNET	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
Mme Erika COSSET	CNRS Lyon	Invitée

Mots-clés : Cancer du sein, Métastases leptoméningées, Antibody Drug Conjugates, Modèles d'étude,

Résumé :

Les métastases leptoméningées (MLs) représentent la pathologie métastatique la plus fatale du cancer du sein. Elles représentent 10% des patientes atteintes de cancer du sein métastatiques et leur prévalence ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. On impute largement cette augmentation à l'amélioration constante des standards de soin des cancers du sein et des cancers du sein métastatiques, conduisant à des atteintes tardives plus morbides et difficile à traiter. Les métastases leptoméningées envahissent le liquide cébrospinal (LCS) au niveau des couches internes des méninges et se caractérisent par une colonisation et une altération du compartiment, conduisant à de nombreux symptômes neurologiques. Le protocole de traitement standard présente une efficacité limitée permettant d'élever la survie médiane de quelques mois, contre quelques semaines en absence de traitement. Ceci s'explique en partie par la résistance de ces tumeurs aux molécules disponibles utilisées dans le traitement des cancers du sein métastatiques et en partie par l'obstacle physiologique représenté par la barrière hémato-méningée, qui empêche un franchissement optimal des traitements systémiques. S'ajoute à cela, un mécanisme de chimiorésistance primaire associé à l'hétérogénéité inter-tumorale et un mécanisme de chimiorésistance secondaire associé à l'influence du microenvironnement. L'absence de modèles pertinents, attribuable à la complexité de reproduire des conditions de culture similaires à celles retrouvées dans le LCS, a largement retardé l'amélioration des connaissances fondamentales de

cette pathologie ainsi que l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces. Ainsi, ma thèse présente un double objectif. D'une part, développer des modèles in vitro et in vivo fiables de MLs dérivés de patients. D'autre part, investiguer les mécanismes moléculaires de réponse aux traitements. Nos modèles touchent à la fois des modèles de tumoroïdes dérivés en 3D ; caractérisés au niveau transcriptomique, protéomique et cellulaire ; des modèles plus complexes de cocultures avec des organoïdes de plexus choroïdes et finalement, des modèles murins orthotopiques ventriculaires. Un criblage thérapeutique adapté au compartiment biologique utilisant ces modèles a permis de mettre en évidence l'efficacité deux anticorps couplés à des molécules chimiothérapeutiques nouvellement approuvés dans le traitement des cancers du sein métastatiques non MLs. Finalement, une étude princeps a été conduite chez la souris en injectant localement les deux molécules sélectionnées. Pour conclure, avec la création de modèles d'étude robustes des métastases leptoméningées, nos résultats montrent une augmentation de l'apoptose et une diminution de l'agressivité des cellules de MLs in vitro et ex vivo ainsi qu'une prolongation significative de la survie des souris.