

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 janvier 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Emmanuel MASSY**

Titre de la thèse : Immunité de la métastase osseuse et effets de l'utilisation d'inhibiteurs de check point immunitaires

Résumé



Les métastases osseuses, complications graves et fréquentes des cancers solides, notamment du poumon, résultent d'interactions complexes entre cellules tumorales, osseuses et immunitaires. La colonisation osseuse par les cellules tumorales entraîne des déséquilibres dans l'homéostasie osseuse, souvent en stimulant les ostéoclastes, ce qui conduit à des lésions ostéolytiques, ostéoblastiques ou mixtes. Les nouveaux traitements des cancers par immunothérapie sont une avancée récente majeure mais la réponse des métastases osseuses à ces traitements semble moins claire. Cette étude vise à explorer les caractéristiques immunitaires des métastases osseuses dans des échantillons humains, en comparant cet environnement avec celui des tumeurs primaires pulmonaires, et à évaluer la possible rôle de ces spécificités sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) dans un modèle murin. Nos résultats montrent que les métastases osseuses sont associées à un microenvironnement immunosuppresseur distinct, marqué par une diminution de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, une augmentation des macrophages M2 pro-tumoraux, ainsi qu'une infiltration accrue de lymphocytes T régulateurs, par rapport aux tumeurs pulmonaires primaires. La présence de macrophages M2 et de lymphocytes T régulateurs, associés à des cytokines immunosuppressives, contribue vraisemblablement à une tumeur « froide » sur le plan immunitaire, caractéristique des métastases osseuses. Ce phénomène limite l'efficacité des immunothérapies dans ce contexte, car les cellules tumorales échappent plus facilement à la surveillance immunitaire et favorisent la progression métastatique. Afin de mieux comprendre cette résistance, nous avons utilisé le traitement anti-PD-L1 dans un modèle murin de métastase osseuse pour évaluer ses effets sur la réponse immunitaire. Bien que le traitement stimule la prolifération et l'activité des lymphocytes T in vivo, nos données montrent qu'il reste inefficace pour inhiber la croissance tumorale osseuse. Ces observations soulignent les limites de l'immunothérapie par inhibition de points de contrôle dans les métastases osseuses, où l'environnement immunitaire particulier favorise l'évasion des cellules tumorales et une réponse immunitaire affaiblie. Cependant,

l'analyse des cytokines et des voies moléculaires activées dans les métastases osseuses suggère des pistes pour contourner cette résistance. En ciblant des voies cytokiniques spécifiques comme l'IL6, le TGF- β et le MCSF, qui sont modulées par le traitement anti-PD-L1 in vitro, on pourrait remodeler le microenvironnement osseux. Ces cytokines semblent jouer un rôle clé dans la différenciation des macrophages vers un profil M2 et dans l'accroissement des lymphocytes Th17. Ainsi, une approche combinée visant à inhiber ces voies pourrait réduire la polarisation M2 et la présence de Th17, renforçant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques dans les métastases osseuses. Ces découvertes mettent en lumière l'importance d'une stratégie thérapeutique intégrée pour traiter les métastases osseuses. En optimisant les ICIs par des traitements qui bloquent les voies d'immunosuppression spécifiques à l'os, il serait possible d'augmenter l'efficacité des immunothérapies dans les métastases osseuses. Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients atteints de métastases osseuses, souvent résistantes aux immunothérapies actuelles, et soulignent l'importance de prendre en compte les spécificités immunitaires de chaque site métastatique dans le développement de traitements plus efficaces.

Mots-clés : métastase osseuse, cancer du poumon, immunothérapie