



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 mai 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MAURY Jean-Michel**

Titre de la thèse : « *Prise en charge des thymomes humains: développement de cultures de cellules épithéliales thymique pour la compréhension des dérégulations de la cellule tumorale* »



Résumé

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) humaines sont rares (250 – 300 cas/an en France). On distingue les thymomes de type A, AB ou B d'évolution lente avec une survie actuarielle > 95% à 5 ans pour les stades précoces et les carcinomes thymiques d'évolution plus sévère avec une survie actuarielle à 5 ans < 20% pour les stades IV. La pierre angulaire du traitement des TET est l'exérèse chirurgicale complète, facteur pronostique le plus significatif identifié à ce jour. Les récurrences des TET, essentiellement pleurales pour les thymomes et générales pour les carcinomes thymiques, sont de prise en charge complexe. Les avancées thérapeutiques sont limitées notamment par l'absence de modèles d'étude de la cellule épithéliale thymique tumorale.

Dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire des récurrences pleurales métastatiques, nous avons développé la pleurectomie de cytoréduction associée à une chimiohyperthermie (cisplatine/ mitomycine ; 42°C) intra thoracique (CHIT) pour la prise en charge des métastases pleurales de thymome. Chez des patients sélectionnés (n=19), la médiane de survie sans récurrence était de 53 mois et les survies actuarielles à 1 an et 5 ans étaient respectivement de 93% et 86%. Cette technique chirurgicale innovante a permis de développer une alternative à la morbide pleuropneumonectomie. L'efficacité de la CHIT pose des questions sur le rôle de l'hyperthermie et sur le type de chimiothérapie à associer. Avec pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients, la connaissance de la biologie tumorale thymique et l'identification de potentielles cibles thérapeutiques sont des voies de recherche importantes pour améliorer la survie des patients. Nous avons développé des cultures de cellules épithéliales thymiques dérivées *in vitro* de 12 TET (11 thymomes A, AB ou B et un carcinome thymique), caractérisées par leur potentiel prolifératif et leur expression de cytokératine. La voie PI3K / Akt / mTOR joue un rôle clé dans de nombreux cancers ; plusieurs études de phases I / II ont rapporté un effet positif des inhibiteurs de mTOR pour le contrôle de l'évolution du thymome chez les patients. Nous avons mis en évidence l'expression et l'activation des effecteurs mTOR, Akt et P70S6K dans les thymomes et dans les cellules

épithéliales thymiques dérivées *in vitro*. Nous avons montré l'efficacité de la rapamycine, inhibiteur de mTOR, à réduire la prolifération cellulaire (30%) sans induire de mort cellulaire.

Nos résultats suggèrent que l'activation de la voie Akt / mTOR participe à la prolifération cellulaire associée à la croissance tumorale. Nous avons établi un nouvel outil permettant l'étude de la dérégulation cellulaire au cours des thymomes. Dans un contexte de tumeurs rares, ces cellules permettront d'aborder des études mécanistiques *in vitro* et de tester l'efficacité de drogues anti tumorales.

Mots clés : tumeurs thymiques, chirurgie, plèvre, cellules épithéliales thymiques tumorales, Akt/ mTOR, rapamycine, prolifération cellulaire.