



Université Claude Bernard



Lyon 1

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **06 mai 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BOLZE Pierre-Adrien,**

Titre de la thèse : « *Transformation trophoblastique tumorale : prédiction et traitement ciblé* »

### Résumé



Enseignant-chercheur en Gynécologie Oncologique et clinicien en Chirurgie Gynécologique et Obstétrique, mon parcours de recherche concilie ces 3 composantes et apporte une contribution scientifique en transférant les données de la biologie fondamentale au champ des maladies trophoblastiques gestationnelles avec comme objectif principal l'optimisation thérapeutique. En lien avec mon équipe de recherche, le Centre d'Innovation en Cancérologie de Lyon (Université Lyon 1, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud), Le Centre Français de Référence des Maladies Trophoblastiques et le Service de Chirurgie Gynécologique et Oncologique, Obstétrique (Lyon Sud), je me suis particulièrement intéressé à la transformation tumorale trophoblastique et au ciblage thérapeutique des checkpoints immunitaires.

Le placenta est un organe transitoire, à croissance rapide, lieu de tolérance immunologique dont dépendent la santé maternelle et fœtale. Les maladies trophoblastiques gestationnelles désignent un développement anormal du placenta sous forme d'une lésion pré-tumorale appelée môle hydatiforme ou bien sous forme d'une tumeur invasive appelée tumeur trophoblastique gestationnelle, généralement métastatique et potentiellement létale.

La première partie de mes travaux a donc porté sur la caractérisation du pronostic des maladies trophoblastiques en fonction de paramètres cliniques, permettant ainsi l'identification de groupes à létalité augmentée (score FIGO  $\geq 13$ ) avec comme conséquence directe, l'utilisation de schémas intensifiés de chimiothérapie pour ce groupe à très haut risque de décès précoce.

Le second axe a concerné la transformation des môles hydatiformes en tumeurs trophoblastiques. La compréhension de ce phénomène permettra d'adapter les modalités de surveillance et de prise en charge

clinique. Après avoir créé la première collection biologiste destinée spécifiquement à l'étude des maladies trophoblastiques, nous avons identifié par des approches gène candidat et des approches transcriptomiques large spectre la dérégulation de l'expression d'enveloppes rétrovirales endogènes humains, ouvrant la porte à un diagnostic précoce sur échantillon tissulaire voire sur échantillon sanguin.

Enfin, le troisième volet de mes travaux s'est intéressé à la compréhension des voies de résistance à la chimiothérapie avec pour objectif d'évaluer l'efficacité des immunothérapies bloquant les points de contrôle immunitaire et d'en comprendre les mécanismes d'action propres aux tumeurs trophoblastiques. Nos travaux ont ainsi permis l'ouverture des deux premiers essais mondiaux d'immunothérapie dans le domaine des tumeurs trophoblastiques et de proposer un mécanisme d'action in vitro complémentaire à la voie classique d'inhibition PD-1/PD-L1.