

Université Catholique de Louvain
Faculté de Médecine, Unité de Génétique Cellulaire
Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer, branche de Bruxelles

**IMMUNIZATION OF MELANOMA PATIENTS
WITH TUMOR ANTIGENS RECOGNIZED BY T LYMPHOCYTES,
USING PEPTIDES AND A RECOMBINANT PROTEIN ENCODED BY *MAGE-A3***

Marie MARCHAND

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales
Orientation : Recherche clinique

Promoteur : Professeur Thierry BOON
Co-promoteur : Professeur Pierre COULIE

2006

Promoteur: Professeur Thierry Boon,
*Unité de génétique cellulaire, Université catholique de Louvain,
Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer*

Co-promoteur: Professeur Pierre Coulie,
Unité de génétique cellulaire, Université catholique de Louvain

Président du Jury: Professeur Pierre Gianello
Unité de chirurgie expérimentale, Université catholique de Louvain

Membres du Jury: Professeur émérite Ferdy J. Lejeune
*Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Service de chirurgie oncologique,
Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer, branche de Lausanne*

Professeur Augustin Ferrant,
Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Professeur Yves Humblet
Service d'oncologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Professeur émérite Jean-Marie Lachapelle
Service de dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Professeur Romain Vanwijck
Service de chirurgie plastique, Cliniques universitaires Saint-Luc

Le 23 octobre 2006

Je dédie ce travail à ceux et à celles que j'aime.

Puisse-t-il avoir contribué à améliorer un tant soit peu le traitement - combien difficile - du mélanome et la qualité de vie des nombreux patients ayant accepté de participer à ces essais cliniques.

REMERCIEMENTS

L'Université catholique de Louvain et l'Institut de Pathologie cellulaire Christian de Duve ont constitué les lieux fertiles où ce travail a pu germer et se développer. Qu'il me soit permis ici d'exprimer toute ma gratitude vis-à-vis de ces institutions, de leurs fondateurs et de ceux qui les dirigent.

Tous mes remerciements vont au Professeur Thierry Boon, directeur de la branche de Bruxelles de l'Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer. Les travaux qu'il mène depuis bientôt trente ans avec l'équipe de grande qualité qu'il a fondée ont notamment permis la caractérisation à l'échelle moléculaire de nombreux antigènes de tumeur reconnus par les lymphocytes T, ouvrant ainsi une étape importante pour la compréhension des mécanismes de rejet des tumeurs et permettant le développement de nouveaux vaccins thérapeutiques contre le cancer.

Les études cliniques de vaccination contre le mélanome dont les résultats sont présentés ici ont été menées par un petit groupe de recherche clinique créé voici une quinzaine d'années à l'interface entre le laboratoire et la clinique. Outre les investigateurs cliniques coordinateurs d'études - les Docteurs Nicolas van Baren, Patrick Weynants et moi-même - plusieurs associés de recherche cliniques, notamment Isabelle Desaunoy, Pierre Daubresse, Nathalie Bousmans et Jérôme Degueudre ont grandement contribué à la bonne marche de ces études. Le Dr Christian Verfaillie en a assuré le contrôle de qualité, en collaboration avec le bureau de gestion des études cliniques de l'Institut Ludwig (OCTM, New York). Côté laboratoire, l'analyse de la réponse immunitaire des patients vaccinés fut une tâche considérable, à laquelle se sont attelés de nombreux chercheurs, notamment Pierre Coulie, Pierre van der Bruggen, Aline van Pel, Danielle Godelaine, Christophe Lurquin, Bernard Lethé et leurs équipes respectives. L'analyse des prélèvements tumoraux et la mise en culture des tumeurs ont été réalisées par Francis Brasseur et Madeleine Swinarska. Mes remerciements les plus chaleureux vont à chacun d'entre eux pour la grande qualité de leur travail. Côté clinique, les collaborations ont été multiples, tant avec les Cliniques universitaires Saint-Luc où les Docteurs Vincent Brichard et Jean-François Baurain ont développé un programme de vaccinations thérapeutiques contre le mélanome complémentaire du nôtre, qu'avec d'autres institutions hospitalières belges et étrangères. Sans elles, ce travail eut été impossible.

Je remercie les membres du Jury, les Professeurs Thierry Boon, Pierre Coulie, Ferdy Lejeune, Pierre Gianello, Yves Humblet, Augustin Ferrant, Jean-Marie Lachapelle et Romain Vanwijck pour leur inestimable contribution à la réalisation de cette thèse. Un tout grand merci également à Joseph Lejeune et Jacques Van Cleve pour leur assistance informatique et à Jérôme Degueudre, Julie Klein et Suzanne Depelchin, pour la réalisation des figures et la mise en forme du manuscrit.

Je terminerai par un clin d'oeil complice aux habitants du 4^e étage de la tour ICP 75, mon "vivoir" pendant de nombreuses années, ainsi qu'aux habitués de la cafétéria du 2^e, dont les conversations scientifiques, philosophiques et surtout, humoristiques ont agrémenté quotidiennement cette tranche de seize années de vie professionnelle.