



**Effet abscopal *in situ* : modulation spatio-temporelle du microenvironnement immunitaire après irradiation partielle en conditions stéréotaxiques**

**Paul Bergeron**<sup>1,3 \*</sup>, Morgane Dos Santos<sup>2</sup>, Lisa Sitterle<sup>1</sup>, Winchygn Liu<sup>1</sup>, Lydia Meziani<sup>1</sup>, Mohamedamine Benadjaoud<sup>2</sup>, Jérémy Lavigne<sup>2</sup>, Marine Gerbé de Thore<sup>1</sup>, Céline Clémenson<sup>1</sup>, Cathyanne Schott<sup>1,3</sup>, Eric Deutsch<sup>1\*\*</sup>, Fabien Milliat<sup>2\*\*</sup>, Michele Mondini<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> : Institut Gustave Roussy (IGR), Inserm, Radiothérapie Moléculaire et Innovation thérapeutique, 94800, Villejuif, France

<sup>2</sup> : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales (LRMed), 92260, Fontenay-aux-Roses, France

<sup>3</sup> : Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, 94270, Le Kremlin-Bicêtre, France

\*\* Co-senior authorship

\* [paul.bergeron@gustaveroussy.fr](mailto:paul.bergeron@gustaveroussy.fr)

**Résumé**

La radiothérapie (RT) stéréotaxique (SBRT) est devenue un traitement de choix pour traiter différents cancers. Cependant, les rayonnements ionisants peuvent endommager les tissus sains à proximité de la tumeur, et leur toxicité dépend non seulement de la dose, mais aussi du volume de tissus irradiés. Le dogme actuel de la RT repose notamment sur l'administration de la dose la plus élevée possible à l'ensemble du volume de la tumeur dans le but de tuer le plus de cellules tumorales. L'émergence des immunothérapies, et de nouvelles techniques de RT telles que la SBRT nous permettent aujourd'hui de proposer une approche différente dans le cadre de ce projet préclinique. En effet, plusieurs études ont démontré que combiner des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) avec la RT pouvait provoquer une régression du développement tumoral en dehors du champ d'irradiation (« effet abscopal »). Dans ce projet, nous émettons l'hypothèse que la combinaison d'ICI et de la SBRT pourrait induire un effet antitumoral à distance, mais également dans un volume non irradié au sein de la même masse tumorale, provoquant ainsi un effet abscopal *in situ*. De plus, la capacité à stimuler la réponse immunitaire antitumorale à des doses non-léthales de rayonnements ionisants nous a menée à étudier l'intérêt de combiner les faibles doses aux fortes doses de RT au sein d'une même tumeur. Dans ce contexte, les objectifs du projet ont consisté à étudier l'influence de la modulation du volume d'irradiation sur le développement tumoral traité par une combinaison de SBRT et d'ICI, ainsi qu'à comprendre les modifications du microenvironnement immunitaire intervenant dans ces conditions. Nous avons ainsi montré que l'irradiation partielle combinée aux ICI assure un bon contrôle tumoral et est associée à des modulations phénotypiques de certaines populations immunitaires potentiellement impliquées dans cet effet abscopal *in situ*.

**Mots clés** : Radiothérapie, Immunothérapie, effet abscopal, microenvironnement immunitaire, SBRT