

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Nicolas CHAPELLE

**Caractérisation cellulaire et moléculaire du micro-environnement
muqueux au cours de la carcinogenèse gastrique**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 10 Juillet 2025

Unité de recherche : Centre de Recherche Translationnel en Transplantation et Immunologie INSERM UMR
1064

Rapporteurs avant soutenance :

Eliette Touati
Franck Pages

Directeur de Recherche CNRS, Insitut Pasteur, Paris
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Composition du Jury :

Président : Régis Josien
Examineurs : Eliette Touati
Franck Pages

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, CHU Nantes
Directeur de Recherche CNRS, Insitut Pasteur, Paris
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Hôpital Européen Georges
Pompidou, Paris

Christine Varon
Driffa Moussata
Laëtitia Aymeric

Professeur des Universités, Université de Bordeaux
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Tours
Maître de Conférence des Universités, CHU Angers

Dir. de thèse : Tamara Matysiak-Budnik
Co-dir. de thèse : Jérôme Martin

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, CHU Nantes
Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, CHU Nantes

Titre : Caractérisation cellulaire et moléculaire du micro-environnement muqueux au cours de la carcinogénèse gastrique

Mots clés : Cancer gastrique, lésion précancéreuse gastrique, *Helicobacter pylori*, micro-environnement muqueux, séquençage en cellule unique,

Résumé : Le cancer gastrique est le 5^e cancer le plus fréquent au monde, et la 4^e cause de mortalité par cancer. Il existe deux voies de carcinogénèse : la gastrite chronique à *Helicobacter pylori* et la gastrite auto-immune. Le cancer gastrique est précédé d'une succession de lésions précancéreuses. L'objectif de ce travail était de caractériser, à l'aide de méthodes haute résolution, les remaniements de la *lamina propria* gastrique au cours de la carcinogénèse, et d'évaluer des marqueurs non-invasifs de lésions précancéreuses. Nous avons défini la composition de la *lamina propria* gastrique normale, caractérisée par l'importance de macrophages résidents FOLR2+, de lymphocytes T CD8 effecteurs, et de lymphocytes B mémoire. Au cours de l'infection active à *H. pylori*, il existait une infiltration de lymphocytes B naïfs, plasmocytes IgG+, et de lymphocytes T-Follicular Helper signant l'organisation d'une réponse adaptative à l'infection.

Dans les lésions précancéreuses, nous avons mis en évidence la constitution précoce d'un environnement immuno-régulateur avec l'accumulation de lymphocytes T régulateurs et une diminution de la proportion de cellules effectrices. Chez certains patients, nous avons détecté la présence de cellules caractéristiques du micro-environnement tumoral (lymphocytes T régulateurs OX40^{hi}, les pDC, les fibroblastes associés au cancer INHBA⁺) suggérant l'engagement vers un processus néoplasique plus avancé, et ouvrant la voie à une stratification du risque de progression néoplasique. Nous avons aussi montré que la gastrite auto-immune était caractérisée par la présence de cellules composant les structures lymphoïdes tertiaires. En parallèle, dans une étude clinique, nous avons montré que le pepsinogène sérique était un test diagnostique quasi-parfait pour l'identification de patients ayant une gastrite auto-immune.

Title: Deciphering cellular and molecular mucosal micro-environnement remodeling during gastric carcinogenesis

Keywords: Gastric cancer, gastric precancerous lesion, *Helicobacter pylori*, mucosal microenvironment, *single cell-RNA sequencing*

Abstract: Gastric cancer is the 5th more common cancer, and the 4th cancer-related death. There are two main gastric carcinogenesis pathways: *Helicobacter pylori* chronic infection and auto-immune gastritis. Gastric cancer is preceded by several gastric precancerous lesions, the aim was to describe at high-resolution scale the mucosal micro-environment remodelling at each step of the carcinogenesis, and evaluate several non-invasive gastric precancerous markers. We have defined the normal *lamina propria* composition, characterized by FOLR2+ residents macrophages, CD8 effector T cells and memory B cells. During active *H. pylori* infection, we reported an accumulation of naïve B cells, IgG+ plasmocytes and Follicular helper T cells,

In gastric precancerous lesions, we highlighted the early constitution of an immuno-regulatory micro-environment, with increased regulatory T cells and decreased effector T cells proportions. In some patients, we reported the presence of cells composing the tumor-specific signature (OX40^{hi} regulatory T cells, pDCs, INHBA⁺ cancer-associated fibroblasts), suggesting the commitment to a more advanced neoplastic process, paving the way for metachronous gastric cancer risk stratification. We showed that auto-immune gastritis was characterized by tertiary lymphoid structures, and found that serum pepsinogen was an almost perfect non-invasive test for auto-immune gastritis diagnosis.