

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame NASSIF Elise**

Titre de la thèse : « *Le rôle des lymphocytes B et des structures lymphoïdes tertiaires dans la réponse à l'immunothérapie néoadjuvante dans les sarcomes indifférenciés pléomorphes et les liposarcomes dédifférenciés* »

### Résumé



Au cours des quinze dernières années, l'immunothérapie avec les inhibiteurs de points de contrôles (CPI) a révolutionné le traitement de plusieurs types de tumeurs. En ce qui concerne les sarcomes, plusieurs essais en phase métastatique ont démontré que les liposarcomes dédifférenciés (DDLPS) et les sarcomes pléomorphes indifférenciés (UPS) étaient plus sensibles à ces thérapies. De manière concomitante au développement clinique, des études translationnelles ont permis d'identifier certains biomarqueurs de réponses comme la présence de lymphocytes B et de structure lymphoïdes tertiaires (TLS) dans le microenvironnement tumoral. De ce fait, l'équipe du MD Anderson a mené un essai clinique de phase 2 randomisée de CPI néoadjuvants chez des patients avec des UPS and DDLPS localisés. Les patients traités pour des DDLPS rétropéritonéaux étaient randomisés entre un bras nivolumab et un bras nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab. Les patients traités pour des UPS du tronc et des membres étaient randomisés entre un bras nivolumab avec radiothérapie concomittante et un bras nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab suivi de nivolumab avec radiothérapie concomittante. Un total de 17 patients avec DDLPS et 10 patients avec UPS ont été inclus et traités dans le cadre de cet essai. Dans les cohortes de DDLPS, le taux médian d'hyalinisation était modeste (9%) alors qu'il était très prometteur dans la cohorte des UPS (89%). La survie globale et la survie sans récurrence étaient également décevante dans les DDLPS mais prometteuse pour les UPS, dans les limites de la taille des cohortes étudiées. Les analyses translationnelles des biopsies tumorales ont montré que l'infiltration tumorale par les lymphocytes T cytotoxiques était associée à un meilleur pronostic, tandis que l'infiltration par les lymphocytes T-régulateurs était de mauvais pronostic. De façon intéressante, dans les cohortes de patients avec des DDLPS, le nombre de lymphocytes B et de TLS a significativement augmenté avec le traitement par CPI. Pour les cohortes de patients avec des UPS, les lymphocytes B étant radiosensibles, il n'y avait plus de lymphocyte B intratumoral ni de TLS sur la pièce opératoire. Les TLS spontanés, avant traitement, étaient associés à une plus grande infiltration par les lymphocytes T-régulateurs alors que les TLS induits, après CPI, perdaient cette association. Le microbiote intestinal et intratumoral est acteur majeur de l'immunité

antitumorale qui selon sa composition peut améliorer la réponse ou causer une résistance thérapeutique. Nous nous sommes interrogés sur l'impact du microbiote intestinal sur la formation des TLS intratumoraux après CPI. Nous avons travaillé sur 3 essais cliniques de nivolumab +/- ipilimumab néoadjuvants : un essai pour les patients atteints de mélanomes, un essai pour les patients atteints de tumeurs broncho-pulmonaire non à petites cellules, et les patients atteints de DDLPS dans l'essai précédemment décrit. Nous avons identifié certains microbes et certains métabolites présents dans les prélèvements fécaux qui sont associés avec une augmentation des TLS avec le traitement par CPI. Le mécanisme par lequel les TLS améliorent la réponse thérapeutique est en grande partie inconnu. Ces TLS génèrent des lymphocytes B et les éduquent pour qu'ils sécrètent des anticorps contre des antigènes tumoraux. De ce fait, le répertoire des récepteurs des cellules B (BCR) est un reflet de l'efficacité de ces TLS. Dans notre essai néoadjuvant dans les sarcomes, un répertoire intra tumoral BCR clonal, c'est-à-dire avec certains clones dominants, avant traitement était associé à une meilleure survie globale, ce qui est probablement le signe d'une réponse antitumorale efficace préexistante. De manière intéressante, nous avons identifiés des clones spécifiques de BCR qui étaient communs entre plusieurs patients. Nous sommes actuellement en train de les caractériser pour identifier leur cible.