

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **24 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur STEPHAN Pierre**

Titre de la thèse : « *Étude du micro environnement immunitaire dans le lymphome T : caractérisation et ciblage thérapeutique* »



Résumé

Les lymphomes T périphériques (PTCL) de type angio-immunoblastiques (AITL) ou avec un profil de lymphocyte T folliculaire helper (TFH) et sans autre spécificité (NOS) sont des hémopathies malignes de mauvais pronostic, pour lesquels les traitements existants ne sont que partiellement efficaces. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc nécessaires.

Dans de nombreux cancers, la progression tumorale est indexée sur la qualité des réponses immunitaires. La description du micro-environnement tumoral et l'élucidation des mécanismes moléculaires permettant l'échappement des tumeurs au système immunitaire, ont conduit au développement des immunothérapies qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers. Parmi celles-ci, les thérapies de types inhibiteurs de checkpoint, permettent de revigorer la fonction des lymphocytes T (LT). Néanmoins, la composition du système immunitaire dans les PTCL est encore mal comprise, et les patients ne bénéficient pas encore des immunothérapies. Dans ce travail, nous avons cherché à documenter la distribution et le phénotype des cellules immunitaires dans les ganglions de patients atteints d'AITL et de PTCL, NOS. Pour ce faire, nous avons mis au point une méthodologie innovante basée sur l'utilisation de la cytométrie en flux spectral.

Nous avons pu mettre en évidence un déséquilibre immunitaire dans les échantillons de PTCL en comparaison de tissus lymphoïdes non tumoraux. Une expansion des LT, cellules Natural Killer NK et cellules dendritiques, au dépend des lymphocytes B, a pu être détectée. Néanmoins, la majorité des LT CD8, présentaient un phénotype épuisé, suggérant une altération de leur fonction anti-tumorale. Cette observation, combinée à une forte expansion des LT régulateurs FOXP3+ (Treg), suggère que le microenvironnement des PTCL est sujet à une immunosuppression soutenant la progression tumorale, et serait donc un candidat adéquat aux immunothérapies. En ce sens, nous avons pu mettre en évidence une expression de CTLA-4, ICOS ou OX-40, restreinte aux cellules tumorales et aux Treg, constituant ainsi des cibles thérapeutiques potentielles. D'autre part, nous avons détecté une augmentation généralisée de

l'expression de l'ecto-enzyme immunosuppressive CD39, dans les tissus de patients PTCL. Une analyse rétrospective par multi-immunofluorescence, a permis d'associer une expression élevée de CD39 par les lymphocytes T et un mauvais pronostic pour les patients.

Nos travaux mettent en évidence une altération de la réponse immunitaire dans le microenvironnement des PTCL de type AITL et PTCL, NOS, ainsi que des cibles thérapeutiques et un bio-marqueur pronostic potentiel. De plus, nos données supportent l'utilisation de la cytométrie spectrale pour l'étude de la réponse immunitaire dans les hémopathies malignes. En ce sens, nous avons également validé son utilisation dans la leucémie lymphoïde chronique de type B, chez des patients traités par Ibrutinib en statut de réponse ou de rechute ; dans ce cadre il apparaît que le statut de réponse n'altère pas en profondeur le phénotype des LT.