

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **04 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame HOUMERA Narimène**

Titre de la thèse : « *Modélisation de la réponse thérapeutique du lymphome folliculaire grâce à un modèle 3D organoïde* »



Résumé

Le lymphome folliculaire (LF) est un lymphome dérivé du centre germinatif (CG), dont les cellules représentent la contrepartie néoplasique des cellules B du CG. Il est constitué d'une niche de cellules tumorales et d'un microenvironnement spécifique à la tumeur, composé de nombreux sous-types cellulaires qui infiltrent la tumeur, dont les cellules stromales et les cellules immunitaires. Ce microenvironnement joue un rôle crucial dans la lymphomagenèse mais surtout dans la résistance à l'immunochimiothérapie. L'étude du LF est rendu difficile principalement en raison d'un manque de modèles pré-cliniques *in vitro* ou *in vivo* permettant d'étudier à la fois l'efficacité des traitements couramment utilisés dans le LF, comme le R-CHOP, mais également d'étudier et prédire la résistance des tumeurs de patients au traitement. Pour pallier ce manque de systèmes expérimentaux, nous avons reproduit un modèle de culture organoïde qui permet de cultiver les cellules primaires de LF et de les maintenir sur des durées de 3 à 5 jours en l'absence de traitement. Afin de les cultiver sur une plus longue période, nous avons ajouté au sein de la culture des L-cells CD40L, des cellules fibroblastiques murines transfectées avec le CD40L humain. Contrairement à ce que nous attendions, l'apport de signal CD40L supplémentaire est délétère pour la survie des cellules de LF en condition non traitée. Nous supposons alors que ce signal CD40L, apporté par les TFH en condition physiologique, est déjà présent dans la culture et que

l'excès de signal induit l'apoptose de ces cellules. Après culture et traitement des cellules de biopsies de LF par RCHOP dans le modèle organoïde, deux profils de réponse ont été clairement identifiés, montrant une survie cellulaire *ex vivo* inférieure pour le groupe de patients bons répondeurs par rapport aux mauvais répondeurs, reflétant la réponse clinique observée chez les patients. Le modèle organoïde permet alors de prédire la réponse des patients (bons ou mauvais répondeurs selon la progression dans les 24 mois après initiation du traitement) à l'immunochimiothérapie de type R-CHOP. A l'inverse, la culture 2D ne montrait aucune corrélation entre réponse *ex vivo* et réponse clinique. Nous avons par ailleurs mis en évidence que la résistance des patients à la chimiothérapie au sein du modèle organoïde est corrélée au nombre de TFH présent dans l'échantillon.