

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 novembre 2024**

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

Titre de la thèse : Mécanismes immunopathologiques des dégénérescences cérébelleuses paranéoplasiques

Résumé



Introduction : Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des maladies auto-immunes rares affectant le système nerveux central, associées à la présence d'un cancer et satellites de la réponse immune anti-tumorale. Ces pathologies sont associées à la présence d'auto-anticorps, dont la détection dans le sang ou le LCR des patients permet de poser le diagnostic. Ces auto-anticorps sont dirigés contre une protéine du soi, exprimée à la fois dans la tumeur et dans le SNC, appelée l'antigène onconeural. Les facteurs amenant à la rupture de tolérance immune dans les SNP restent inconnus à ce jour. Des travaux récents dans les cancers de l'ovaire et du sein associés au syndrome Yo ont permis de montrer que les antigènes onconeuraux Yo sont surexprimés dans la tumeur. De plus, il existe fréquemment des mutations et des gains de nombre de copie des gènes codant pour les antigènes Yo. Ces altérations des antigènes onconeuraux ne sont pas retrouvées dans les autres SNP (cancers du poumon associé aux anticorps anti-Hu par exemple) et les facteurs déclenchants de la rupture de tolérance immune dans ces cancers sont encore plus mystérieux. Les objectifs de ce travail de thèse sont d'approfondir l'analyse du lien entre la tumeur et l'auto-immunité paranéoplasique. Le premier axe d'étude était la comparaison de deux couples de syndromes associés au même type de cancer (syndrome Ri et Yo associés à des cancers du sein, syndrome RGS8 et DNER associés à des lymphomes de Hodgkin). Le deuxième axe portait sur l'analyse des potentielles altérations des antigènes onconeuraux dans le syndrome Ri. Méthodes : La première étude de ce travail de thèse portait sur une cohorte de cancers du sein associés au syndrome de Ri, utilisant des données clinico-pathologiques, génomiques et transcriptomiques. La seconde étude portait sur patients atteints du syndrome RGS8 et utilisait des données clinico-pathologiques et le séquençage par immunoprécipitation de Phage (PhIP-seq). Résultats : Les cancers du sein Ri sont d'un sous-type particulier (Luminal B) différent de celui observé dans les cancers Yo

(HER2-driven) et présentent des particularités génétiques qui les différencient des tumeurs Luminal B contrôles. Aucune altération des antigènes onconeuronaux n'a été retrouvée dans les tumeurs Ri. En revanche, la réaction immune anti-tumorale, composée majoritairement d'un infiltrat lymphocytaire B intra-tumoral, est comparable à celle observée dans les cancers du sein Ri et Yo. Concernant le syndrome RGS8, deux patients présentent un lymphome de Hodgkin d'un sous-type spécifique rare nodulaire à prédominance lymphocytaire, différents des formes nodulaires-sclérosantes classiques associées au syndrome DNER. Les auto-anticorps détectés chez tous les patients enrichissaient le même épitope sur la protéine RGS8, une protéine intracellulaire physiologiquement exprimée dans les cellules de Purkinje mais dont on retrouve également une expression ectopique dans les cellules de lymphome des patients atteints du syndrome RGS8. Conclusion : chaque syndrome paranéoplasique est associé à un sous-type spécifique de cancer présentant des particularités génétiques. Les altérations de l'antigène (surexpression, variation du nombre de copies et mutation) peuvent déclencher la rupture de la tolérance immune mais ne sont pas présentes dans tous les syndromes paranéoplasiques. L'immunité antitumorale associée aux PNS est atypique du fait de l'importance de l'infiltrat lymphocytaire B. Ces résultats constituent un pas en avant dans notre compréhension de l'immunité paranéoplasique et fournissent des indices sur les marqueurs prédictifs potentiels qui pourraient être utiles pour personnaliser la prise de décision médicale en immunothérapie anti-cancéreuse.

Mots-clés : Rupture de tolérance immune, Antigène onconeuronale, Immunité anti-tumorale, Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique