DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 septembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur VOGRIG Alberto**

Titre de la thèse : *« Facteurs déclenchant et pathogenèse des syndromes neurologiques paranéoplasiques »*

Résumé

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des affections rares à médiation immunitaire déclenchées par la présence d'un cancer et associées à des anticorps neuronaux spécifiques. Les SNP sont le produit d'une réaction du système immunitaire contre une tumeur entrainant une destruction de neurones du système nerveux. Ces mécanismes sont probablement liés à une combinaison de caractéristiques de l'hôte, du cancer associé et de facteurs environnementaux.

Il est intéressant de noter que les patients atteints de SNP semblent avoir un meilleur pronostic tumoral que ceux qui ont un cancer histologiquement identique non associé à un SNP, ce qui indique que l'étude des troubles paranéoplasiques peut fournir des informations importantes pour la compréhension de l'immunité anti-cancéreuse. De plus, ils offrent une perspective unique pour comprendre les mécanismes sous-jacents à l'attaque des neurones dans le cadre des maladies autoimmunes. Malgré de nombreuses avancées dans la caractérisation clinique et biologique de ces syndromes, la pathogenèse du SNP reste encore largement obscure. L'hypothèse principale est qu'une réponse immunitaire aberrante est dirigée vers des antigènes neuronaux qui sont physiologiquement exprimés par le système nerveux et anormalement par les cellules cancéreuses. Cependant les mécanismes exacts de cette réaction immunitaire croisée sont totalement inconnus. A cet égard, l'analyse du déclenchement et des facteurs prédisposant aux SNP peuvent fournir des indices importants sur l'immunopathogenèse de ces troubles neurologiques. Il a été récemment démontré dans des contextes expérimentaux et cliniques que l'immunothérapie du cancer à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) peut déclencher des troubles neurologiques similaires au SNP.

Cependant, le spectre clinique des troubles neurologiques déclenchés par l'immunothérapie reste incomplètement compris, principalement en raison de la rareté de ces événements indésirables. Il a également été montré récemment que certaines tumeurs de patients atteints de SNP avaient des caractéristiques moléculaires distinctes qui pourraient expliquer la rupture de tolérance immune, mais aucune étude n'a examiné jusqu'à présent ces spécificités dans le cancer le plus fréquemment associée au SNP, qui est le cancer du poumon à petites cellules (CPPC).

Notre projet de thèse visait à examiner les spécificités tumorales des SNP et le rôle de L'immunothérapie du cancer en tant que déclencheurs de SNP, afin d'améliorer nos connaissances cliniques et biologiques de ces syndromes et comprendre la physiopathologie de ces affections. Dans la **première partie** de ce projet de doctorat, qui comprend 4 études différentes et successives, nous décrivons le spectre clinique, les associations d'anticorps et la nature des troubles neurologiques déclenchés par les ICI. Nous avons commencé nos investigations en effectuant une revue systématique de la littérature afin d'acquérir des informations cliniques d'un grand groupe de patients (n = 428). Nous avons pu montrer des associations cliniquement pertinentes entre le type d'ICI, les caractéristiques oncologiques et les phénotypes neurologiques. Ces résultats sont discutés dans l'**Article 1**.

L'Article 2 rapporte l'observation d'une fréquence accrue d'un type spécifique de SNP (encéphalite limbique associée à des anticorps anti-Ma2) détectée en France après l'adoption généralisée de l'ICI en pratique oncologique. Étant donné que la première preuve expérimentale de la possibilité de déclencher les SNP par des ICI a été faite dans un modèle murin, il s'agissait de la confirmation clinique nécessaire que cette possibilité s'appliquait également à la maladie humaine. Dans le but de mieux préciser le spectre et le pronostic des troubles du SNC, nous avons examiné tous les cas de maladie du SNC à médiation immunitaire déclenchée par les ICI en France dans la période 2015-2019. Nous avons trouvé 19 cas et nous avons comparé leurs caractéristiques à celles de 77 cas de neuropathies périphériques liées à l'immunothérapie. Nous avons constaté que trois phénotypes cliniques principaux caractérisent les événements indésirables du SNC : l'encéphalite limbique, la méningo-encéphalite et la cérébellite, chacun avec un contexte immunologique, une évolution de la maladie et une réponse au traitement distincts. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'**Article 3**. Un autre groupe de troubles neurologiques déclenchés par les ICI et qui n'avaient jamais été systématiquement analysés est représenté par les atteintes des nerfs crâniens; nous décrivons en détail ces complications dans l'**Article 4**. Nous avons observé qu'environ un tiers des patients avaient des déficits persistants, le plus souvent impliquant la perte d'audition et de vision.

Dans la **deuxième partie** de ce travail de thèse, qui comprend 2 études, nous nous sommes intéressés aux mécanismes de la rupture de tolérance immunitaire dans les SNP. L'**Article 5** décrit les caractéristiques cliniques et immunopathologiques d'un SNP spécifique associé à une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (encéphalite associée aux anti-KLHL11 et cancer testiculaire «burned-out»). Nous avons observé que les SNP KLHL11-Ab forment un syndrome clinique homogène et que sa détection peut être facilitée en utilisant un score clinique nouvellement défini (score MATCH : Male, Ataxia, Testicular Cancer, Hearing alterations). La pathogenèse est probablement médiée par les lymphocytes T, mais les stades de l'inflammation sont différents dans les testicules, les métastases et le cerveau.

Enfin, l'**Article 6** se concentre sur les altérations génétiques du cancer du poumon à petites cellules et leur rôle dans deux troubles paranéoplasiques différents : le SNP anti-Hu (dans lequel les anticorps sont dirigés contre un antigène intracellulaire) et le SNP anti-$GABA_BR$ (dans lequel l'antigène est situé à la surface neuronale). Nous avons constaté que les caractéristiques transcriptomiques et génomiques du SCLC définissent deux types moléculaires différents de SCLC conduisant à deux réponses auto-immunes anti-$GABA_BR$ et anti-Hu distinctes.

Nos travaux démontrent le rôle pivot de KCTD16 dans le SNP anti-$GABA_BR$ et l'absence de mutation antigénique pouvant expliquer l'activation immunitaire dans les SNP Hu.

En conclusion, le présent projet de doctorat soutient le point de vue selon lequel l'association entre le cancer et le SNP est causale, et pas seulement temporelle, comme le

soulignent les critères de diagnostic mis à jour. Des signatures génétiques spécifiques du cancer sont probablement responsables du déclenchement de la réponse immunitaire, qui peut à son tour entraîner une attaque immunitaire efficace contre la tumeur. De plus, le traitement par ICI peut induire des syndromes cliniquement et biologiquement similaires au SNP.