

# Avis de Soutenance

Madame Audrey MICHOT

Génétique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Projet PériSARC: identification de facteurs morphologiques et moléculaires prédictifs de rechute dans les sarcomes des tissus mous des membres et de la paroi du tronc*

dirigés par Monsieur François LE LOARER

Soutenance prévue le **vendredi 06 octobre 2023** à 14h00

Lieu : Institut Bergonie 229 cours de l'Argonne 33000 Bordeaux

Salle : 7eme étage

## Composition du jury proposé

Mme Sylvie BONVALOT	INSTITUT CURIE	Rapporteure
Mme Simone MATHOULIN	INSTITUT BERGONIE	Examinatrice
Mme Dominique LIGUORO	CHU BORDEAUX - Service de neurochirurgie	Examinatrice
M. Etienne BUSCAIL	CHU TOULOUSE - HOPITAL RANGUEIL	Examineur
M. François LE LOARER	INSTITUT BERGONIE	Directeur de thèse
Mme Aurelie DUTOUR	Crcl Lyon / Centre Léon Berard	Rapporteure
M. Jean-Michel COINDRE	INSTITUT BERGONIE	Invité

**Mots-clés :** prédiction, sarcomes des tissus mous, tissu péri-tumoral sain, marge, rechute, structures lymphoïdes tertiaires

## Résumé :

Les sarcomes sont des tumeurs conjonctives malignes rares et représentent 2/100.000 nouveaux cas par an. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs, généralement de mauvais pronostic. La chirurgie reste à ce jour le seul traitement curatif. Ces tumeurs peuvent récidiver même après une chirurgie considérée comme optimale, classée R0 c'est à dire sans reliquat microscopique (dans environ 10% des cas). Différents facteurs anatomocliniques pronostiques de rechute sont identifiés, incluant la taille tumorale initiale, le grade histologique FNCLCC et la localisation tumorale profonde. A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucun marqueur prédictif du risque individuel de récurrence au décours d'une prise en charge chirurgicale curative de sarcome. L'identification de facteurs prédictifs de rechute permettrait de mieux cibler les traitements adjuvants sur les patients à haut risque de rechute et de proposer une surveillance radio-clinique accrue. Jusqu'ici, les études se sont concentrées sur les caractéristiques des cellules tumorales mais n'ont jamais pris en compte les marges tissulaires. La marge constitue l'interface entre le tissu tumoral et le tissu sain, il s'agit d'un tissu remanié situé au contact direct des cellules tumorales. Le mode d'infiltration des cellules tumorales diffère d'une tumeur à l'autre et pourrait moduler ou refléter le risque de rechute locale.

Une signature moléculaire de tissu sain prédictive de rechute locale a ainsi été mise en évidence dans le carcinome hépatocellulaire mais aucune donnée n'est disponible dans les sarcomes. Mon projet de thèse vise à identifier des facteurs prédictifs de rechute tumorale locale en étudiant de façon systématique et comparative la tumeur et ses zones périphériques, incluant la zone tumorale centrale (Tc), zone tumorale périphérique (Tp), le tissu péri-tumoral sain au contact des cellules tumorales (TS-R1) et le tissu sain à distance (TS) dans une série rétrospective de 144 sarcomes des tissus mous. Le premier volet a caractérisé l'infiltrat immunitaire associé aux sarcomes en étudiant systématiquement la marge tissulaire avec un focus sur les structures lymphoïdes tertiaires (TLS), facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans les sarcomes à l'aide d'une étude microscopique et immunohistochimique des prélèvements. La distribution des TLS prédomine dans la marge tumorale et semble être corrélée à un meilleur pronostic. Le second volet a étudié par deep learning (DL) les différentes zones tumorales à l'aide de lames scannées afin de mettre en évidence de nouveaux facteurs morphologiques prédictifs inconnus et une signature DL prédictive de rechute locale. Le score du DL dépasse les courbes de survie associées au grade FNCLCC, standard utilisée en clinique. Une 3e approche a comparé le transcriptome des différentes zones tumorales déterminé par whole RNA-sequencing afin d'identifier des biomarqueurs dérégulés de façon différentielles dans les différentes zones et de déterminer les signatures immunologiques entre les différents territoires. Des gènes d'intérêt ont été mis en évidence dans la zone marginale pouvant être associé au risque de rechute. Enfin une analyse spatiale transcriptomique par technique Visium a été réalisée sur quelques cas à titre exploratoire. Notre étude a ciblé des biomarqueurs corrélés au risque de rechute qui pourraient permettre à l'avenir d'identifier les patients à haut risque de rechute afin de personnaliser leur suivi et valider des modalités thérapeutiques complémentaires.