THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Immunologie Oncologie

Par
Charles LÉPINE

Caractérisation du microenvironnement immunitaire dans l'adénocarcinome naso-sinusien de type intestinal (ITAC) : de nouveaux arguments pour l'immunothérapie

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 27/11/2026
Unité de recherche : UMR1302/EMR 6001 Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie (INCIT)
Equipe 3, immunosurveillance anti-tumorale et immunothérapie, Nantes, France

Rapporteurs avant soutenance :

Emmanuel CHAUTARD	Chargé de recherche, INSERM UMR1240 IMoST, Clermont-Ferrand
Emmanuel DONNADIEU	Directeur de Recherche, INSERM U1356, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Composition du Jury :

Examinateurs :

Cécile BADOUAL	Professeure des universités - Praticien Hospitalier, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Nathalie LABARRIERE	Directrice de Recherche, INSERM UMR1302 INCI, Nantes
Dir. de thèse : Anne JARRY	Chargée de Recherche, INSERM UMR1302 INCIT, Nantes
Co-dir. de thèse : Karine RENAUDIN	Maitre de conférence des universités – Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Titre : Caractérisation du microenvironnement immunitaire dans l'adénocarcinome naso-sinusien de type intestinal (ITAC) : de nouveaux arguments pour l'immunothérapie

Mots clés : adénocarcinome naso-sinusien de type intestinal ; microenvironnement tumoral ; points de contrôle immunitaires ; explants dérivés de patients ; immunothérapie

Résumé : L'adénocarcinome sinonasal de type intestinal (ITAC) est une tumeur maligne rare associée à une exposition professionnelle à la poussière de bois. Les traitements standard n'apportent qu'un bénéfice limité en cas de maladie avancée ou récidivante. Il est donc nécessaire de développer d'autres stratégies, telles que les immunothérapies. Dans cette étude, nous avons étudié *in situ* et par cytométrie en flux le microenvironnement immunitaire des ITAC (n=59), en nous concentrant sur les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL) et les macrophages. Des densités élevées de lymphocytes T $CD8^+$ étaient associées à une amélioration significative de la survie sans récidive et de la survie globale des patients. Ces TILs expriment des points de contrôle immunitaires (IC), les plus fortement exprimés étant PD1, TIGIT et TIM-3. De plus, TIM-3 était exprimé non seulement par les TIL, mais aussi par les macrophages. TIM-3 pourrait représenter un mécanisme d'échappement immunitaire dans les ITAC, puisque son blocage dans des explants dérivés de patients entraîne une augmentation de l'apoptose des cellules tumorales. Les cellules tumorales expriment fortement CD155 mais pas PDL1, qui est cepoendant présent sur les cellules myéloïdes du stroma. Enfin, des analyses transcriptomiques à haut débit ont permis d'identifier un cluster de tumeurs immunologiquement «chaudes», de meilleur pronostic et ayant un score de réponse à l'immunothérapie plus élevé, ainsi qu'un autre cluster de «tumeurs froides». Ces résultats apportent une première preuve de concept que l'immunothérapie pourrait être une option thérapeutique dans certains ITACs, ce qui nécessite dêtre confirmé dans des modèles *ex vivo* et *in vivo*.

Title : Characterization of the immune microenvironment in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma (ITAC): new arguments for immunotherapy

Keywords : Immunotherapy; intestinal type sinonasal adenocarcinoma (ITAC); tumor immune microenvironment; immune checkpoints; patient-derived explants

Abstract : Intestinal-type sinonasal adenocarcinoma (ITAC) is a rare malignant tumor associated with occupational exposure to wood dust. Standard treatments offer only limited benefit in cases of advanced or recurrent disease. It is therefore necessary to develop alternative strategies, such as immunotherapy. In this study, we examined the immune microenvironment of ITACs (n=59) *in situ* and by flow cytometry, focusing on tumor-infiltrating T cells (TILs) and macrophages. High densities of $CD8^+$ T cells were associated with a significant improvement in disease-free survival and overall survival in patients. These TILs express immune checkpoints (ICs), with PD-1, TIGIT, and TIM-3 being the most highly expressed. Furthermore, TIM-3 was expressed not only by TILs but also by macrophages.TIM-3 may represent an immune escape mechanism in ITACs, since its blockade in patient-derived explants leads to increased apoptosis of tumor cells. Tumor cells strongly express CD155 but not PD-L1, which is, however, present on myeloid cells in the stroma. Finally, high-throughput transcriptomic analyses identified a cluster of immunologically "hot" tumors with a better prognosis and a higher immunotherapy response score, as well as another cluster of "cold" tumors. These results provide initial proof of concept that immunotherapy could be a therapeutic option for certain ITACs, which needs to be confirmed in *ex vivo* and *in vivo* models.