

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **09 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Erivan DEMANOU-PEYLIN**

Titre de la thèse : Caractérisation du dialogue entre cellules leucémiques et cellules stromales mésenchymateuses dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B de l'enfant.

### Résumé



Les leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B (LAL-B) sont les cancers pédiatriques les plus fréquents, représentant environ 30 % des cancers chez l'enfant. Les thérapies contemporaines ont considérablement augmenté le taux de survie globale à 5 ans, dépassant 85-90 %. Cependant, elles peuvent entraîner des effets secondaires à long terme, et environ 15 % des patients peuvent subir des rechutes. Nos travaux antérieurs ont montré des divergences dans la capacité de différenciation des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPCs) dérivées de la moelle osseuse d'enfants atteints de LAL-B. Cette analyse a démontré que les HSPCs présentaient une hématopoïèse résiduelle faible au diagnostic initial, tandis qu'un retour à un état fonctionnel comparable à des individus sains était observé lors de la rechute. De nombreuses études ont mis en évidence que les cellules leucémiques modifient le microenvironnement médullaire, perturbant ainsi ses fonctions et établissant des interactions favorables à leur prolifération au détriment de l'hématopoïèse normale. Les cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) sont des composantes majeures du microenvironnement hématopoïétique. Elles possèdent des rôles structuraux et fonctionnels essentiels dans les différentes niches de la moelle osseuse. Des anomalies fonctionnelles de CSMs dérivées de patients atteints de leucémies aiguës ont déjà été démontrées. Cependant, le profilage transcriptomique et la compréhension des interactions des CSMs avec les cellules leucémiques à différents stades de LAL-B pédiatriques restent à élucider. Le décryptage des altérations transcriptionnelles et fonctionnelles des CSMs, ainsi que l'analyse du dialogue moléculaire et cellulaire avec les cellules leucémiques pourraient améliorer notre compréhension des mécanismes de rechute des LAL-B pédiatriques. Dans cette étude, nous effectuons pour la première fois une évaluation approfondie des CSMs dérivées de la moelle osseuse d'enfants au diagnostic initial et à la

rechute de LAL-B ainsi que de leurs interactions avec les cellules leucémiques. Nous nous appuyons sur une cohorte étendue de patients à différents stades de la maladie, comparée à celle de donneurs sains.

**Mots-clés :** Cancer, Leucémies, Pédiatrie, Hématologie, Microenvironnement, Cellules stromales