

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **03 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LHERMITTE Ludovic**

Titre des travaux : *Etude intégrative des hémopathies malignes lymphoïdes T : de la biologie à la clinique*



Résumé

Les hémopathies lymphoïdes T représentent un groupe hétérogène d'hémopathies rares. On en distingue les formes immatures (leucémies aiguës lymphoblastiques T, LAL-T) et matures. Ces dernières sont nombreuses et nous retiendrons les lymphomes T de l'adulte (ATLL) et les sprues réfractaires.

Le premier volet de ce travail porte sur les LAL-T dans lequel nous avons recherché à identifier et actionner de nouvelles cibles thérapeutiques en particulier dans les LAL-T réfractaires et de rechute (LAL-T R/R). Nous nous sommes particulièrement intéressés à la voie IL7R/JAK/STAT, essentielle au développement et à l'instruction du lignage T. Nous retrouvons une dérégulation oncogénique dans toutes les catégories de LAL-T : i) dans les formes immatures par mutations génétiques activatrices portant sur les effecteurs de la voie ; ii) dans les formes corticales par expression ectopique et fonctionnelle de l'IL7R ; iii) dans les formes matures $\alpha\beta$ par extinction épigénétique de l'expression du récepteur IL7R. nous montrons que l'expression +/- mutation de la voie est associée à la fonctionnalité de la voie et produisons un rationnel ex vivo et in vivo au ciblage thérapeutique de cette voie par une thérapie combinée associant JAK-inhibiteur et BCL2-inhibiteur.

Le second volet s'intéresse aux ATL, un lymphome rare en Europe, associé au virus HTLV1. Nous rapportons une étude descriptive de l'expression du CD6, un marqueur pan-T, dont l'expression est dérégulée dans près de 90% des ATL. Nous décrivons différents profils phénotypiques aberrant au regard du profil physiologique qui représentent un marqueur précieux de dépistage de ces hémopathies pour les laboratoires de diagnostic. Nous montrons par ailleurs que la perte d'expression du CD6 dans les ATL est étroitement associée à l'hyperméthylation de son promoteur démontrant un mécanisme épigénétique qui pourrait être actionnable au regard de l'impact fonctionnel qui reste à être élucidé.

Enfin dans une troisième partie, nous nous intéressons aux sprues réfractaires qui représentent une complication lymphomateuse rare de la maladie coéliqua. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments intégrant les données anatomo-pathologiques, phénotypiques et moléculaires. La cytométrie est l'outil le plus sensible mais un marqueur spécifique fait défaut pour assoir le diagnostic. Dans ce travail nous révélons le potentiel diagnostique du Nkp46 par cytométrie de flux dont le profil d'expression est altéré dans les sprues réfractaires par rapport à leur contre-partie physiologique. Ce travail permet la résolution au sein d'un échantillon tumoral des cellules lymphoïdes innées (ILC) normales et pathologiques. Cela devra permettre sur le plan clinique l'évaluation de la signification d'un ratio ILC pathologiques / ILC totales au décours du traitement, et sur le plan cognitif de mieux étudier le profil de réponse cytokinique et inflammatoire des différents contingents d'ILC.