



Université Claude Bernard



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 mai 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame HALFON Carine**

Titre de la thèse : « *Les leucémies aiguës de l'enfant : une approche translationnelle* »

Résumé



J'ai consacré mon doctorat d'université, intitulé « Origine embryonnaire des manifestations hématologiques de l'Anémie de Fanconi » à l'étude de l'origine fœtale d'une maladie hématologique constitutionnelle de l'enfant : l'Anémie de Fanconi. J'ai réalisé ce dernier au cours d'une mobilité de 3 ans initialement au laboratoire « Biologie du Développement », unité CNRS UMR 7622, Inserm U1156, IBPS, UPMC (Paris) puis dans l'équipe « Hémopathies myéloïdes : cellules souches, modèles précliniques et recherche translationnelle », unité INSERM UMR_S1131, Hôpital Saint Louis (Paris). L'Anémie de Fanconi favorise le développement d'aplasie médullaire très tôt dans l'enfance et prédispose également les patients au risque de transformation leucémique. Après avoir démontré l'origine fœtale de cette pathologie, associant un défaut à la fois quantitatif mais également qualitatif des cellules souches hématopoïétiques chez la souris *Fancg*^{-/-} (déficiente pour un des gènes de la famille FANC) mais également chez l'homme, j'ai soutenu mon doctorat d'université en juillet 2017 et nous avons publié le papier principal issu de ce travail dans *Stem Cell Reports*. J'ai également présenté les résultats dans différents congrès d'hématologie et de pédiatrie, nationaux (société française d'hématologie, société française de pédiatrie) et internationaux (American Society of Haematology, International Conference on Stem Cells and Cancer). Ce travail a été mené sous la direction du Dr Michèle Souyri, DR INSERM, en étroite collaboration avec le Pr Jean Soulier. Toujours au cours de mon doctorat d'université à Paris, j'ai pu travailler en collaboration/co-encadrement à l'identification d'une population de cellules souches hématopoïétiques fœtale, la population CD34⁺CD38⁻CD45⁺ckit^{high}, qui a également fait l'objet d'une publication dans *Haematologica*.

Lors de mon retour sur Lyon, j'ai intégré l'équipe de recherche « Apoptose, cancer et développement » du Dr Patrick Melhen, Unité Inserm 1052, CNRS UMR 5286, Centre de Recherche en Cancérologie - Lyon (CRCL), Université Lyon 1.

J'ai tout d'abord répondu à différents appels d'offres qui m'ont permis d'obtenir des financements pour mes recherches (près de 220 000 euros à ce jour) et ainsi créer un groupe de recherche comprenant des étudiants en Master de cancérologie (1 et 2), une technicienne de laboratoire, un doctorant d'université ainsi que mon ancienne directrice de thèse (Dr Michèle Souyri, DR INSERM, émérite depuis septembre 2021).

Avec cette équipe, j'ai dans un 1^{er} temps initié un projet sur la recherche de l'existence de récepteurs à dépendance dans les leucémies aiguës de l'enfant, ce que nous avons pu identifier dans les formes de leucémie les plus agressives et les plus « immatures » (poster au

CHO). Mon travail de recherche fondamentale/translational se poursuit maintenant avec l'étude de la leucémogénèse, que nous étudions à la lumière de notre expertise sur le développement de l'hématopoïèse fœtale. Nous travaillons essentiellement à partir de prélèvements médullaires humains prélevés chez les enfants (0 à 18 ans) lors du diagnostic de leucémie ou de celui de rechute, après obtention d'un consentement parental signé, Clinicaltrials.gov: NCT03278145. L'obtention de ces échantillons précieux nous permet une étude approfondie « *in vivo* » des mécanismes de leucémogénèse chez l'enfant, de rechercher des signatures fœtales qui pourraient être impliquées dans les leucémies de plus mauvais pronostic, et d'étudier l'implication du microenvironnement médullaire dans les mécanismes de résistance à l'apoptose des cellules blastiques. L'objectif de cette étude étant le développement, à terme, de

nouvelles thérapeutiques ciblées pour certains sous-types de leucémie plus agressifs. Le développement de ces traitements pourrait constituer des alternatives aux thérapeutiques actuelles, tout en étant potentiellement moins toxiques pour les enfants, améliorant ainsi leur qualité de vie ainsi que celle de leurs familles.

En parallèle, nous avons mené une étude sur l'analyse de l'hématopoïèse résiduelle dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, qui a donné lieu à une publication dans *Pediatric Research*.

Par ailleurs, nous avons également créé en 2017 un consortium de recherche fondamentale/translationalnelle portant sur les leucémies aiguës myéloïdes de l'enfant (coordonné par le Pr Arnaud Petit, Hôpital Trousseau, Paris) en réponse au PAIR (Programmed Action Intégré de Recherche) pédiatrique de l'Inca (Ligue/Arc) dont le projet a été retenu et financé. Dans le cadre de ce projet de recherche d'envergure, CONNECT-AML, je coordonne le work-package n°2 (sur 5) qui porte sur l'étude des cellules souches leucémiques, de leur rapport avec les cellules natural killer (NK) et le rôle du microenvironnement médullaire. Mes partenaires dans ce work-package sont le Dr Véronique Maguer-Satta (CRCL-Lyon) et le Dr Adriana Plesa (HCL, CRCL). Dans ce contexte, je participe à toutes les journées de travail national sur l'avancée des différents groupes de recherche.

Recherche clinique :

Les leucémies aiguës représentent la 1^{ère} cause de cancer chez l'enfant. Aussi, en ai-je fait ma principale thématique de recherche, et ce dès mon internat. Sous la tutelle du Pr Yves Bertrand, je me suis particulièrement impliquée dans les protocoles de recherche clinique, biologique et thérapeutique concernant les leucémies aiguës. Dès le début de mon internat, j'ai rejoint le groupe de recherche contre les leucémies de l'enfant (CLG) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Depuis, je suis devenue co-responsable, avec le Pr Arnaud Petit (Hôpital Trousseau, Paris), du comité leucémie français de la société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). J'ai intégré le consortium européen ALLTogether pour l'élaboration du futur protocole de traitement de 1^{ère} ligne ainsi que le comité scientifique plus restreint de ce même consortium. J'ai récemment intégré l'International BFM group study (IBFM) pour le traitement des leucémies aiguës de l'enfant, ainsi que le comité scientifique de la cohorte de suivi à long terme des patients traités dans l'enfance pour une leucémie aiguë : LEA. Enfin, je participe à tous les protocoles de traitement de 1^{ère} ligne ou de rechute des leucémies (comme décrit précédemment), et j'ai également pris la direction nationale de groupe de recherche clinique sur la survenue d'infections fongiques invasives chez les enfants immunodéprimés, traités pour des hémopathies malignes. Dans ce contexte, j'ai eu l'occasion d'encadrer de nombreuses thèses de médecine portant sur les leucémies aiguës de l'enfant ou sur les infections chez l'enfant immunodéprimé, qui constitue mon 2^{ème} axe de recherche clinique, qui ont abouti pour la majorité à des publications dans des revues internationales.