

Cartographier le système immunitaire de couples patient-donneur pour mieux comprendre et prédire la survenue de complications après une greffe de moelle osseuse - Entretien avec le Dr David Michonneau, chercheur en immunologie et hématologie

Le fonctionnement des cellules de notre organisme ainsi que celui de ses hôtes microbiens, produit des substances de petites tailles communément appelées métabolites qui suscitent un vif intérêt au sein la communauté scientifique. L'équipe du Dr David Michonneau du service d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint-Louis à Paris, vient de publier dans l'édition de décembre du journal *Nature Communications* [une étude](#) dédiée à la caractérisation de ces métabolites chez les patients allogreffés* et leurs donneurs. Dans cette étude, les chercheurs s'intéressent à l'origine de la GvHD aiguë, une forme particulièrement sévère de complication qui peut survenir après une greffe de moelle osseuse, au cours du traitement des maladies graves du sang.

** patients ayant reçu les cellules souches hématopoïétiques d'un donneur en bonne santé et compatible*

Pourquoi une greffe de moelle osseuse?

D.M. : Quand les traitements habituels ne sont pas suffisants pour obtenir une guérison des patients atteints de cancers ou de maladies graves du sang, les médecins greffeurs remplacent leur « usine » à cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) par celle d'un donneur compatible, une procédure longue et complexe qui impose de détruire au préalable la moelle osseuse et le système immunitaire des patients.

Qu'est-ce que la GvH?

D.M. : Sur 24 000 patients ainsi greffés chaque année en Europe environ 30 à 50% vont développer une forme de complication bien connue des équipes médicales : la maladie greffon contre hôte, appelée GvHD (pour Graft versus Host Disease en anglais) qui survient lorsque les cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon attaquent les organes sains de l'hôte (le receveur). Cela se produit si les cellules du donneur perçoivent le receveur comme un corps étranger. Il existe de deux formes de GvHD connues :

La GvHD aiguë au cours de laquelle la réaction du greffon se manifeste précocement après la greffe, en général dans les premiers mois après la transplantation. Les organes principalement touchés par la GvHD sont la peau, le foie et le tube digestif.

La GvHD chronique apparaît plus tardivement, et peut toucher tous les organes. Les formes les plus fréquentes sont la GvHD chronique cutanée, buccale, oculaire, pulmonaire et musculo-articulaire.

Existe-t-il une façon de traiter ces complications ou même de prévenir la survenue de la GvHD?

D.M. : Pour que la greffe d'un nouveau système hématopoïétique et immunitaire « prenne », on doit commencer par détruire celui, malade, des patients. Cette procédure impose des traitements lourds basés sur la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Nous rencontrons encore aujourd'hui beaucoup de difficultés à comprendre et prévoir les complications qui peuvent advenir juste après la greffe ou dans les mois ou les années qui la suivent. Ces complications peuvent être liées aux traitements qui préparent à la greffe, à la faiblesse du système immunitaire du patient qui le rend, pour un temps, plus sensible aux infections ou très souvent à l'attaque des tissus du patient par les cellules du donneur comme nous venons de le voir. En ce qui concerne la GvHD, cette complication concerne plus de la moitié des patients allogreffés et pour le moment, il n'est pas possible d'en prédire la survenue. Quant aux ressources thérapeutiques, elles restent actuellement limitées.

Qu'appelle-t-on le métabolome?

D.M. : Pour tenter de mieux comprendre les mécanismes de la GvHD, depuis plusieurs années nos travaux de recherche ont fait la part belle aux nouvelles technologies dites des "omiques" pour tenter d'élucider les mécanismes biologiques des principales formes de complications de la greffe de moelle. La métabolomique, qui représente une discipline nouvelle au sein de cette grande famille, consiste à étudier les métabolites, ces substances de petite taille produites par les cellules du patient, on parle de métabolites endogènes, mais aussi par celles des microorganismes qui évoluent dans son organisme (également appelé microbiote), ces métabolites sont dits exogènes. L'ensemble de ces métabolites constitue ce qu'on appelle le métabolome.

Qu'est-ce que cette nouvelle discipline vous a permis de comprendre ?

D.M. : En comparant les échantillons biologiques sanguins de patients allogreffés avec ceux d'individus en bonne santé, nous avons observé de nettes variations des profils métaboliques, probablement causées par la greffe de moelle qui altère considérablement la production de métabolites endogènes et exogènes.

Nous avons également observé des différences chez les patients greffés selon qu'ils développent ou non une forme aiguë de GvHD. Notre étude tend à démontrer le rôle majeur du microbiote et particulièrement du microbiote intestinal. Lorsqu'il est altéré, la production de certains métabolites microbiens est diminuée. Certains de ces métabolites pourraient réguler la réponse immunitaire et ainsi contribuer à déclencher ou non l'apparition de la GvHD aiguë.

Ces travaux nous ont aussi permis de caractériser des signatures métaboliques prometteuses qui pourront venir "nourrir" le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques inédites. Le but ultime étant de donner les moyens aux équipes médicales d'adapter les protocoles d'allogreffe à chaque patient, de dépister plus précocement et de mieux traiter ces complications.

Quel rôle a joué le HTC Project dans le développement de votre projet de recherche?

D.M. : Conduite au cœur du système hospitalo-universitaire, notre étude s'inscrit au plus proche des préoccupations des équipes de soins dans leur pratique quotidienne auprès des patients. Le programme international de recherche, de formation et d'innovation du HTC Project, nous a donné les moyens financiers d'accéder aux échantillons de couples patient-donneur issus de tous les centres de greffe français. Cette ressource à haute valeur ajoutée biologique et clinique nous a permis de valider la fiabilité de l'ensemble de nos données expérimentales. C'était indispensable pour nous de pouvoir bénéficier de ce soutien sans lequel nous n'aurions pas pu aller jusqu'au bout de ce travail de recherche.

Quelles sont les prochaines étapes de vos travaux de recherche?

D.M. : Forts de ces nouvelles découvertes sur la survenue de la forme aiguë de la GvHD, nous souhaitons désormais mieux comprendre les mécanismes de la tolérance immunitaire : pourquoi certains patients allogreffés ne développent jamais de GvHD alors que d'autres sont sujets à des épisodes sévères de la maladie? Nous espérons pouvoir apporter de premiers éléments de réponses dans les prochains mois.