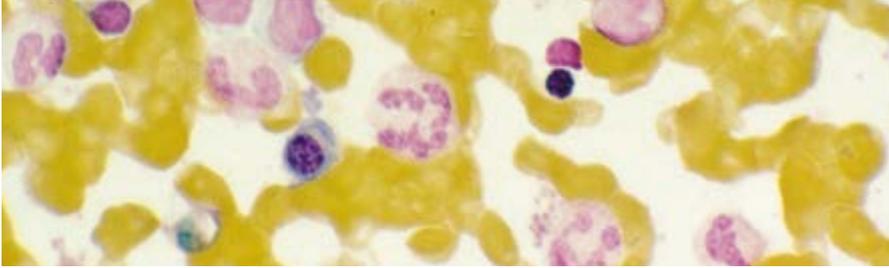


MALADIE DU GREFFON

Des virus intestinaux visionnaires



© Inserm/Michel Degardieu

Malgré une compatibilité tissulaire très étroite, 60 % des patients qui bénéficient d'une greffe de moelle osseuse développeront la maladie du greffon contre l'hôte. Le profil du virome intestinal, l'ensemble des virus du tube digestif, pourrait prédire l'agressivité de cette maladie.

« **La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) est une maladie immunitaire liée à une réaction des cellules du donneur contre les tissus du receveur** », contextualise **Jérôme Le Goff**, virologue à l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) et à l'université Paris Diderot, à Paris. Lorsqu'elle survient dans le tractus gastro-intestinal – on parle alors de GI-GvHD –, ceci se traduit par une inflammation de l'épithélium digestif, l'ensemble des cellules qui tapissent le tube digestif. « *À l'heure actuelle, on ne connaît pas précisément l'ensemble des mécanismes et les facteurs déclenchants de cette maladie* », enchaîne le chercheur, qui vient de mener des travaux sur le sujet. Même si, ces dernières années, des liens ont été montrés entre la composition des micro-organismes de l'intestin – le microbiote – du patient greffé et le risque de survenue d'une GI-GvHD, aucune étude n'avait jusqu'ici

abordé si précisément ses modifications qualitatives et quantitatives chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les cellules fabriquées par la moelle osseuse et à l'origine des cellules sanguines. Pour mener à bien ces travaux, une équipe de chercheurs franco-californienne a utilisé le séquençage métagénomique, une technique d'identification des espèces présentes dans un milieu complexe grâce à l'analyse du matériel génétique recueilli. Au total, 201 échantillons de selles ont été prélevés sur 44 patients pendant les 6 semaines encadrant leur greffe. Les résultats ? On observe un « *déséquilibre des populations bactériennes, mais il n'est pas prédictif de la maladie* », tandis que la présence de certains virus,

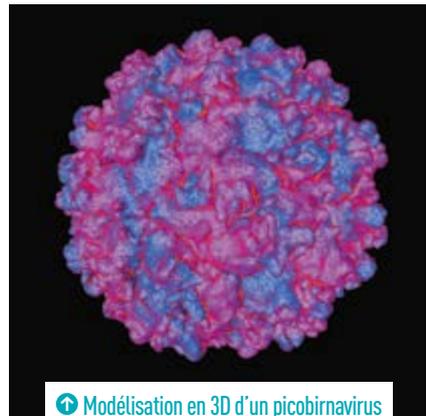
« **Avec un test rapide, il sera peut-être possible de mesurer le niveau de picobirnavirus chez les patients greffés** »

comme les picobirnavirus (virus à ARN), est, elle, corrélée à la gravité de la réaction du greffon contre l'hôte digestive. Connus pour être impliqués dans la survenue de gastroentérites, les picobirnavirus sont présents aussi chez certains individus sans entraîner de symptômes. Pourrait-on les utiliser comme indicateurs de susceptibilité à développer la GvHD ? En réalité, l'application thérapeutique n'est pas pour tout de suite car les picobirnavirus ne sont pas détectables facilement compte tenu de la « *très grande variabilité de leur matériel génétique. Il faudra d'abord travailler sur l'élaboration d'une technique de détection rapide et spécifique et élucider les mécanismes qui font que cette infection virale conduit à la GI-GvHD. Avec un test rapide, il sera alors peut-être possible de mesurer leur niveau chez les patients greffés avant qu'ils ne développent une GI-GvHD et ajuster, de manière anticipée, un traitement antiviral ou anti-inflammatoire* », détaille Jérôme Le Goff.

Par ailleurs, en comparant les viromes des patients qui ne développent pas de réaction du greffon contre l'hôte digestive avec ceux chez qui la maladie s'installe, les chercheurs ont observé que leurs virus à ADN persistant¹, un autre type de virus, évoluent différemment. Leur niveau est constant lors des 6 semaines dans le premier groupe alors qu'ils sont absents puis augmentent une fois que la GI-GvHD est installée dans le second groupe. « *Chez les patients*

avec une GI-GvHD, on peut expliquer cette augmentation par le fait que leur traitement immunosuppresseur est renforcé pour contrôler leur maladie – autrement dit, leurs défenses immunitaires sont affaiblies –, ce qui favorise les réactivations virales. En revanche, nous n'expliquons pas très bien pourquoi ils restent en quantité stable chez les autres patients. L'une des hypothèses est que ces virus participent à la régulation des réponses immunes et de l'inflammation. Finalement, leur présence pourrait être un facteur protecteur. » Reste désormais à confirmer ces résultats complexes pour élaborer de nouvelles stratégies de recherche et, plus tard, thérapeutiques.

Julie Paysant



Modélisation en 3D d'un picobirnavirus

© iMvK/SPL/Pharmit

¹ **Virus à ADN persistant.** Virus associé à des infections chroniques (ou persistantes), le plus souvent asymptomatiques (ou silencieuses) chez les individus sans problème immunitaire

Jérôme Le Goff : unité 941 Inserm/Université Paris Diderot - Paris 7, Génétique des virus et pathogénèse des maladies virales

J. Legoff et al. *Nature Medicine*, 31 juillet 2017 ; doi:10.1038/nm.4380