

Discipline : Biologie de la santé respiratoire, microbiome et virologie

Sujet : Microbiome respiratoire, infections virales et immunité innée chez les patients allogreffés (ACSH)

Acronyme : VIREMIG2

Mots clés : Virome respiratoire, Microbiome respiratoire, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Complications pulmonaires post ACSH, Biomarqueur

Direction de thèse : Le Gouil Meriadeg

Unité de recherche : DYNAMICURE Dynamique Microbienne associée aux Infections Urinaires et Respiratoires

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : [meriadeg.legouil@unicaen.fr](mailto:meriadeg.legouil@unicaen.fr)

**Microbiomes :** Nos appareils respiratoires et digestifs possèdent les plus grandes surfaces d'échanges de l'organisme avec l'environnement et offrent des niches écologiques aux communautés d'espèces microbiennes qui co-évoluent avec leur hôte. Les interactions complexes de ces microbiomes avec l'hôte s'étendent du neutralisme au mutualisme, et impactent significativement sa physiologie, les systèmes immunitaires, métaboliques et neuro-cognitifs.

**La pathologie :** Les complications pulmonaires sont fréquentes suite à l'Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétique (ACSH), qui constitue un traitement de nombreuses hémopathies. Les complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) sont fréquentes (25 % des cas), mal comprises et sembleraient associées à une infection respiratoire virale. Le déséquilibre du microbiome, ou dysbiose, est parfois associé à une pathologie respiratoire chronique ; et dans le contexte post greffe (ACSH), ce lien est décrit pour le microbiome entérique et une inflammation chronique. Aucune étude n'a encore testé les liens entre virome respiratoire, microbiome et survenue de complications pulmonaires post ACSH.

Les objectifs sont de tester les associations entre virome/microbiome respiratoire, réponse de l'hôte et complications respiratoires (infectieuses et non infectieuses), risque infectieux et risque de rechute de l'hémopathie ou de développement d'une pathologie inflammatoire.

Cette étude prospective inclut (2 ans) des patients >18 ans bénéficiant d'une ACSH, suivis dans les services d'hématologie des CHUs du G4 (Amiens, Caen, Lille, Rouen). Notre approche intégrative prend en compte les données cliniques, la dynamique des microbiomes (virome inclus) et la réponse de l'hôte. L'abondance relative et l'expression fonctionnelle des gènes microbiens et humains seront déterminées par séquençage haut-débit méta-transcriptomique sans a priori. Des analyses multivariées testeront leurs associations avec les variables cliniques.

**Microbiomes:** Our respiratory and digestive systems have the largest surface areas for exchange between the body and the environment and provide ecological niches for communities of microbial species that co-evolve with their host. The complex interactions of

these microbiomes with the host extend from neutralism to mutualism, and significantly impact its physiology, immune, metabolic and neuro-cognitive systems.

The pathology: Pulmonary complications are common following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ACSH), a treatment for many blood diseases. Late non-infectious pulmonary complications (NIPC) are common (25% of cases), poorly understood and appear to be associated with a viral respiratory infection. Microbiome imbalance, or dysbiosis, is sometimes associated with chronic respiratory pathology; and in the post-transplant (ACSH) context, this link is described for the enteric microbiome and chronic inflammatory disease. No study has yet tested the links between respiratory virome, microbiome and the occurrence of post-ACSH pulmonary complications.

The objectives are to test the associations between respiratory virome/microbiome, host response and respiratory complications (infectious and non-infectious), infectious risk and risk of relapse of hemopathy or development of an inflammatory pathology.

This prospective study includes (2 years) patients >18 years old benefiting from ACSH, followed in the hematology departments of G4 university hospitals (Amiens, Caen, Lille, Rouen). Our integrative approach takes into account clinical data, microbiome dynamics (virome included) and host response. The relative abundance and functional expression of microbial and human genes will be determined by high-throughput meta-transcriptomic sequencing without a priori. Multivariate analyses will test their associations with clinical variables.