

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Margaux DE RODOREL DE SEILHAC

Etude du rôle des lymphocytes T régulateurs DP8 α réactifs au microbiote intestinal dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë digestive réfractaire par transfert de microbiote fécal

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 12 mars 2026

Unité de recherche : INCIT (Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie) – INSERM UMR 1302

Rapporteurs avant soutenance

Pr Sophie LUCAS
Dr Jean-Marc CHATEL

Professeure des universités, Institut de Duve, Université catholique de Louvain
Directeur de recherche, Institut Micalis, Université Paris-Saclay

Composition du Jury

Examineurs

Pr Sophie LUCAS
Dr Jean-Marc CHATEL
Dr Mathias CHAMAILLARD

Professeure des universités, Institut de Duve, Université catholique de Louvain
Directeur de recherche, Institut Micalis, Université Paris-Saclay
Directeur de recherche, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille

Directrice de thèse

Dr Emmanuelle GODEFROY

Chargée de recherche, laboratoire INCIT, Nantes Université

Co-directeur de thèse

Dr Frédéric ALTARE

Directeur de recherche, laboratoire INCIT, Nantes Université

Invités

Dr Emilie PLANTAMURA
Dr Bastien LAPERROUSAZ

Directrice médicale adjointe, MaaT Pharma, Lyon
Directeur du développement préclinique, MaaT Pharma, Lyon

Titre : Etude du rôle des lymphocytes T régulateurs DP8 α réactifs au microbiote intestinal dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë digestive réfractaire par transfert de microbiote fécal.

Mots clés : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie du greffon contre l'hôte aiguë, microbiote intestinal, transfert de microbiote fécal, lymphocytes T régulateurs DP8 α .

Résumé : Le conditionnement précédant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques altère profondément le microbiote intestinal, augmentant l'incidence, la sévérité et la mortalité de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (aGvHD). MaaT013, une microbiothérapie allogénique standardisée dérivée de microbiotes fécaux humains sains, a démontré une efficacité sans précédent comme traitement de troisième ligne de l'aGvHD digestive. Ce travail de thèse a visé à explorer le mécanisme d'action de MaaT013, avec un intérêt particulier porté sur le rôle des lymphocytes T régulateurs (Treg) DP8 α réactifs au microbiote intestinal, dont l'effet protecteur contre l'aGvHD a déjà été démontré dans des études translationnelle et pré-clinique. Dans le cadre d'une étude ancillaire au programme d'accès compassionnel évaluant MaaT013 dans le

traitement de l'aGvHD digestive réfractaire, les Treg DP8 α ont été préférentiellement amplifiés chez les patients répondeurs. Par ailleurs, nous avons identifié de nouvelles populations de Treg DP8 α réactives à différentes bactéries du microbiote intestinal présentes dans MaaT013, susceptibles de contribuer à l'effet anti-inflammatoire du traitement médié par les Treg DP8 α . Enfin, nous avons montré que MaaT013, en plus d'être une source d'antigènes, induisait l'expression de molécules anti-inflammatoires et favorisant la polarisation de Treg par les cellules dendritiques *in vitro*, contribuant probablement à l'induction et à l'activation des Treg DP8 α . Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent fortement un rôle clé des Treg DP8 α dans l'atténuation de l'aGvHD digestive, particulièrement en réponse à la microbiothérapie fécale MaaT013.

Title : Study of gut microbiota-reactive DP8 α regulatory T cell roles in the treatment of refractory acute gastrointestinal graft-versus-host disease through fecal microbiota transfer.

Keywords : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute graft-versus-host disease, gut microbiota, fecal microbiota transplantation, DP8 α regulatory T cells.

Abstract : The conditioning regimen preceding allogeneic hematopoietic stem cell transplantation significantly disrupts gut microbiota, which has been associated with increased acute graft-versus-host disease (aGvHD) incidence, severity and mortality. In this context, MaaT013, a standardized allogeneic microbiotherapy derived from pooled healthy human fecal microbiota, has demonstrated unprecedented efficacy as a third-line treatment for digestive aGvHD. This thesis aimed at studying the mechanism of action of MaaT013, with a particular emphasis regarding the role of gut microbiota-reactive DP8 α regulatory T cells (Tregs), whose protective effect against aGvHD has already been demonstrated in both translational and preclinical studies. In an ancillary study belonging to the compassionate access program evaluating

MaaT013 for the treatment of refractory digestive aGvHD, DP8 α Tregs were preferentially amplified in responder patients. Additionally, we have identified new human sub-populations of DP8 α Tregs reactive to various gut microbiota bacteria contained in MaaT013, which likely contribute to the anti-inflammatory effect of the treatment mediated by DP8 α Tregs. Finally, we have shown that MaaT013 not only provides antigens, but also induces the expression of anti-inflammatory and Treg-polarization molecules by dendritic cells *in vitro*, likely contributing to the induction and the activation of DP8 α Tregs. Altogether, these data strongly support the key role of DP8 α Tregs in alleviating digestive aGvHD, particularly in response to MaaT013 fecal microbiotherapy.