



L'inhibition d'histones deacétylases diminue la survenue d'immunosuppression post-infectieuse au cours du sepsis

Fanny Alby-Laurent (1); Julie Toubiana (1,2); Christophe Rousseau (1); Laurence Romy (1); Jean-François Llitjos (1); Jean-Paul Mira (1,3); Frédéric Pène (1,3); Jean-Daniel Chiche (1,3)

(1) Institut Cochin, Inserm U1016, UMR 8014

(2) Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, Hôpital Necker-Enfants malades,

(3) Réanimation Médicale, Hôpital Cochin

Sepsis et immunosuppression post-infectieuse (ISPI)



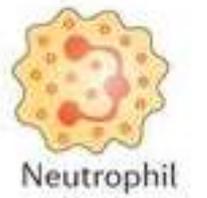
Dendritic cell

Apoptose
Désactivation



Macrophage

M0 → M2
↓ fonctions



Neutrophil

↓ apoptose
↑ immature PMNs
↓ ROS, NO
↑ production IL-10



CD4⁺ T cell

Apoptose → ↓
T-cell exhaustion

- ↑ Treg
- Th1 → Th2
- ↑ PD-1 and PDL-1
- Altérations des fonctions



CD8⁺ T cell

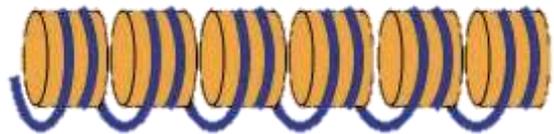


B cell

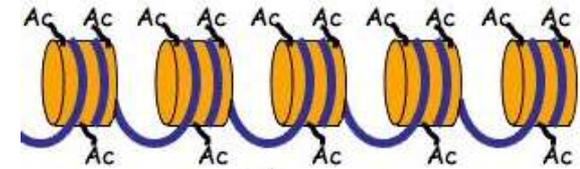
Apoptose → ↓
Altération des fonctions

→ Anomalies secondaires à des **modifications transcriptionnelles** induites au cours du sepsis
→ Responsables **d'infections secondaires**

Des modifications répressives d'histones sont responsables d'ISPI



Hétérochromatine



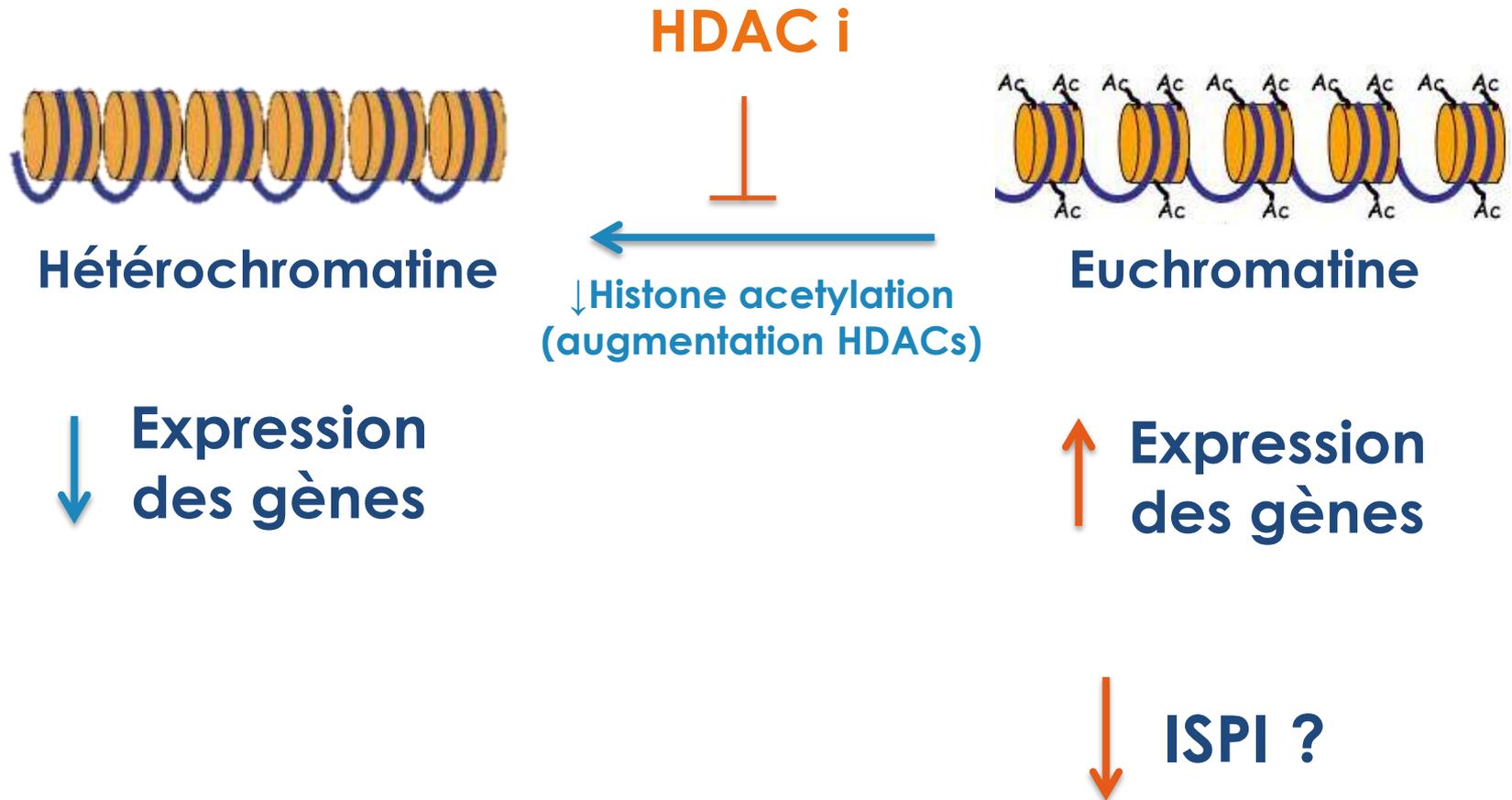
Euchromatine

←
↓ Histone acetylation
(augmentation HDACs)

↓ Expression
des gènes

→ ISPI

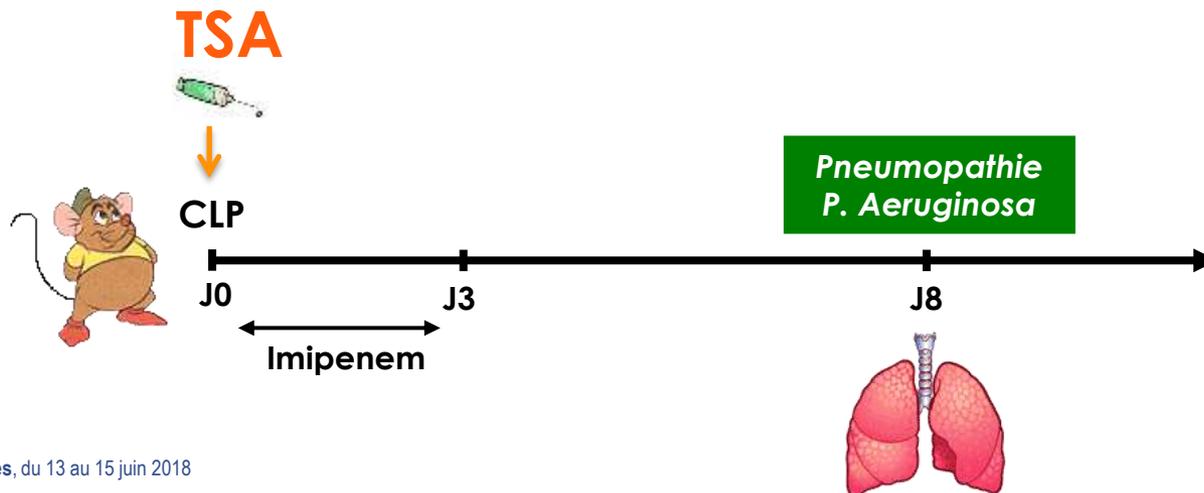
Hypothèse : l'inhibition des HDACs pourrait moduler l'ISPI



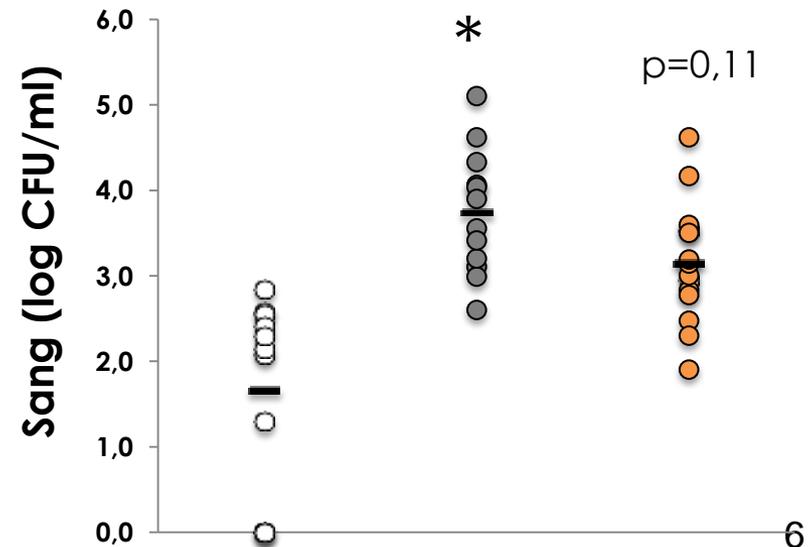
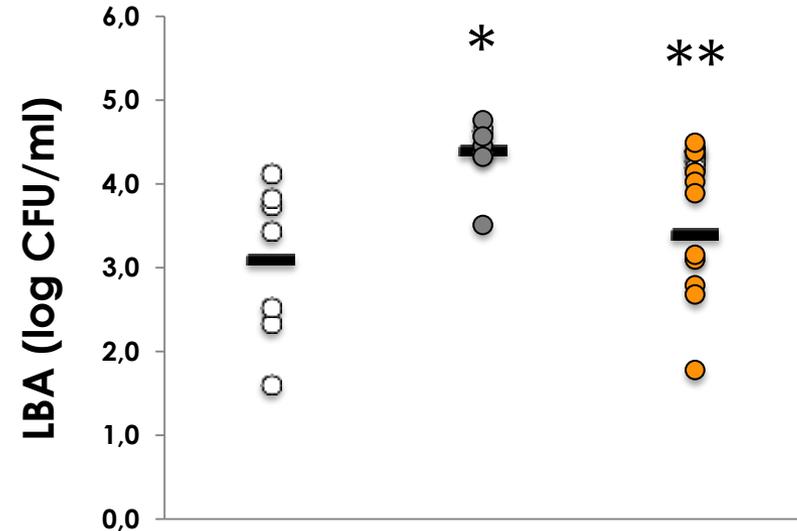
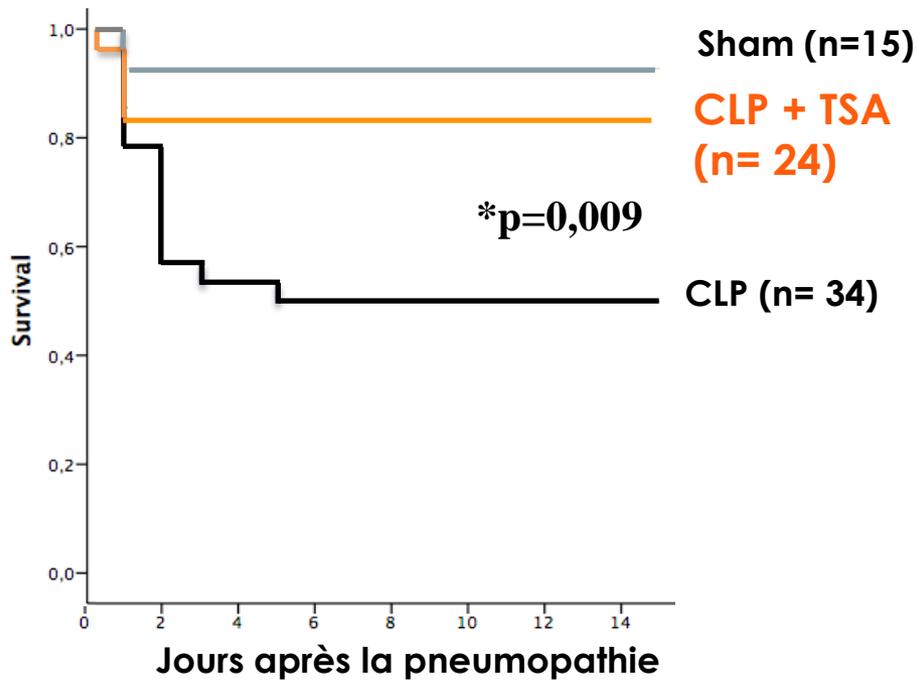
Modèle murin d'ISPI

Souris C57BL6/J (8-12 semaines)

- ✓ Induction d'un sepsis par ligature et ponction caecale (CLP, 26 G) + ATB (Imipenem + Cilastatin 3 jours) / Sham : Laparotomie sans CLP
- ✓ Induction d'une pneumonie secondaire par instillation intratrachéale de *P.aeruginosa* (2×10^6 CFU) 8 jours après le sepsis
- ✓ Traitement par trichostatine A (TSA) (HDACi) : 2mg/kg 30 min avant le sepsis IP



La TSA améliore la survie et la clairance bactérienne au cours de l'infection secondaire

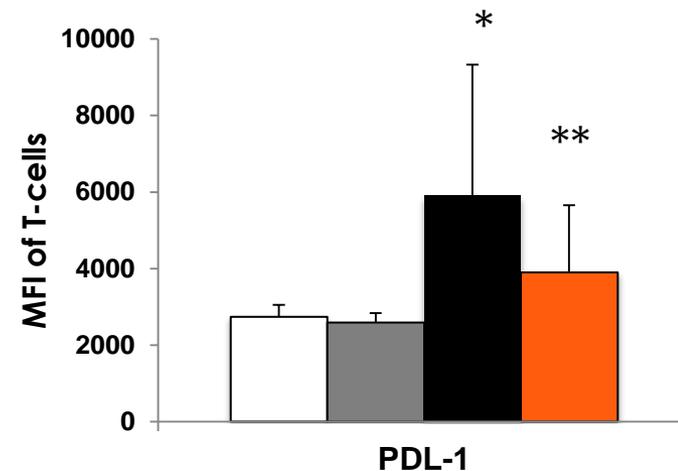
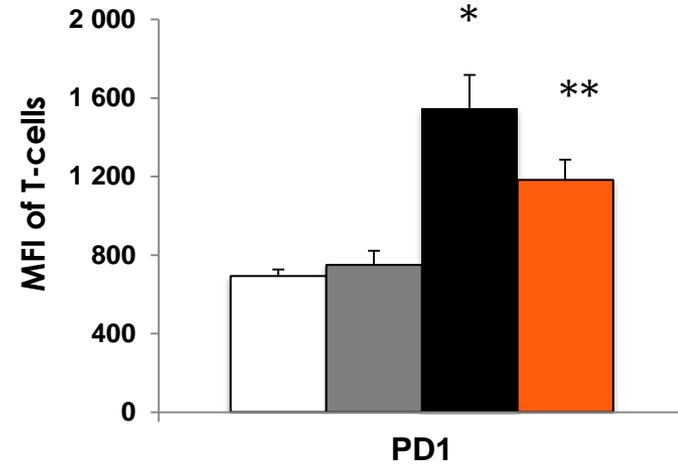
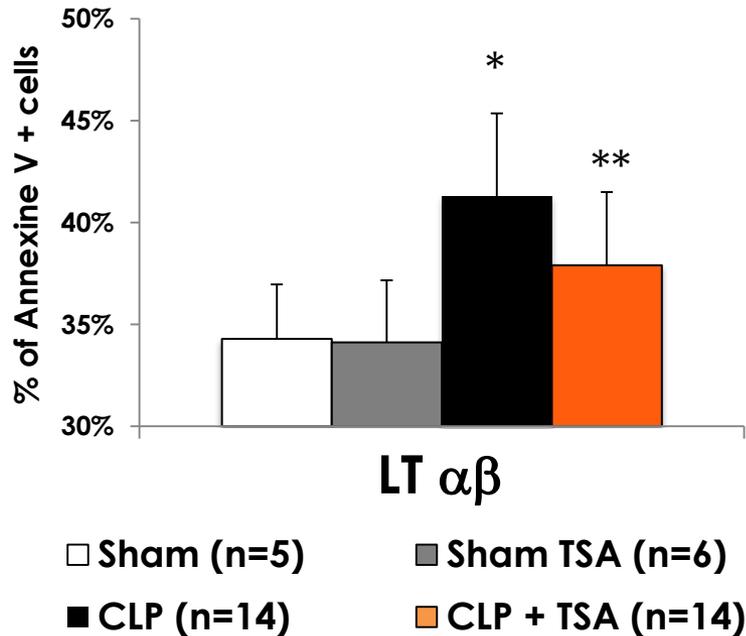


La TSA diminue l'apoptose et l'expression de PD-1 et PDL-1 des LT post-septiques



Rate J1 sepsis

Cytométrie en flux

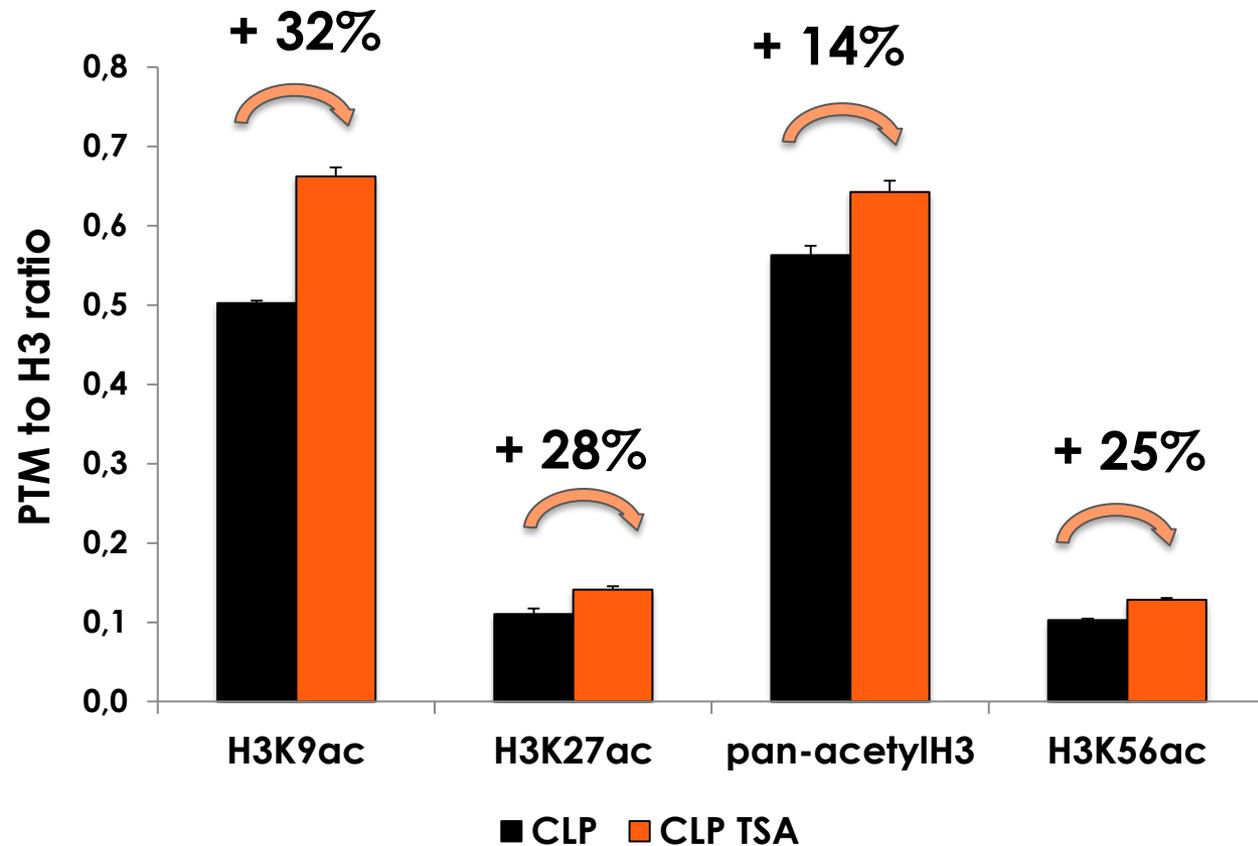


La TSA augmente l'acétylation globale de l'histone 3 dans les LT post-septiques

Rate J1 sepsis

Isolation LT (Pan-T cell, Automacs)

Luminex Histone PTM Multiplex



La TSA augmente l'expression de gènes impliqués dans réponse immunitaire dans les LT post-septiques



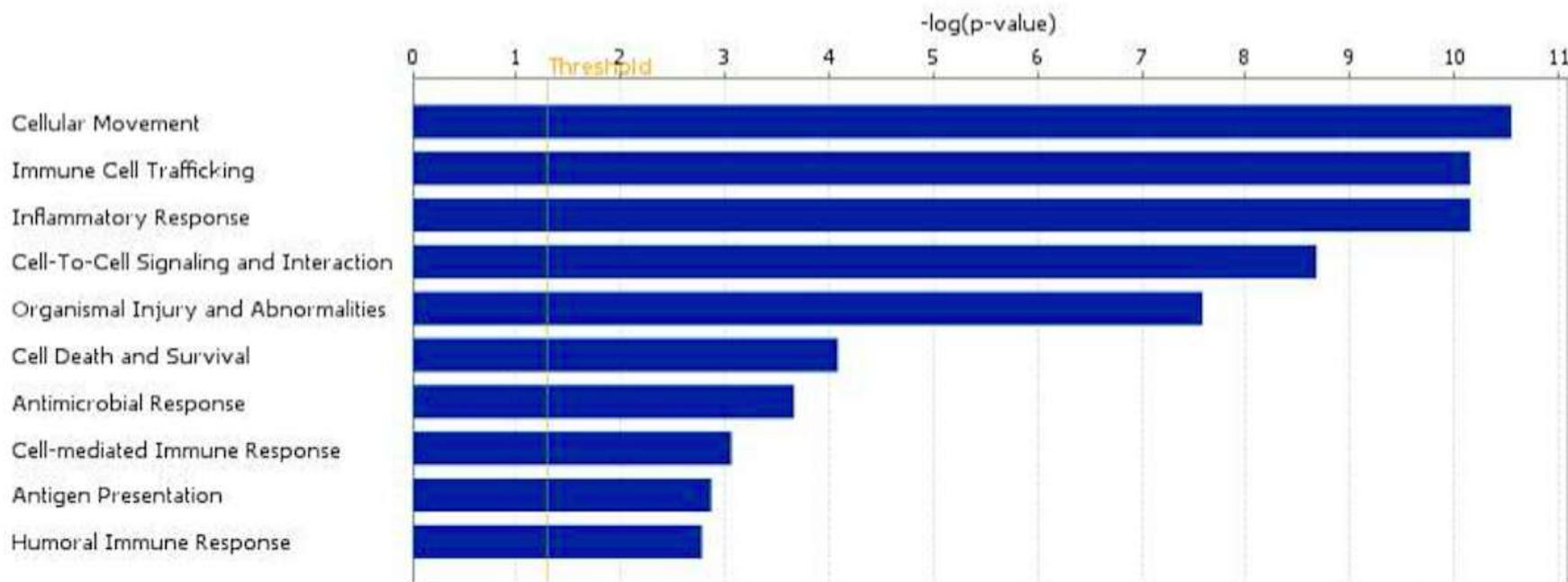
Rate J8 sepsis

Isolation LT (Pan-T cell, Automacs)

Extraction ARN

Microarray

Analyse sur Ingenuity, comparaison souris CLP vs. souris CLP traitées par TSA



Conclusions

- **L'inhibition d'HDACs au cours du sepsis permet de diminuer la mortalité lors d'une infection secondaire**
- **Effet sur les anomalies des lymphocytes T induites par le sepsis**
 - Diminution apoptose et surexpression PD-1 et PDL-1
 - Augmentation acétylation H3
 - Augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire