



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Aspects thérapeutiques du Sepsis : Nouveautés et perspectives

Bruno François – CIC 1435/CHU Limoges





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers** : Sanofi, GSK, Kenta-Biotech, Tigenix, Aridis, Lascco, Medimmune
- **Liens durables ou permanents** : Aucun
- **Interventions ponctuelles** : Néant
- **Intérêts indirects** : Néant

Introduction

- Complexité physiopathologique du Sepsis
- Plusieurs dizaines d'études négatives depuis 20 ans (sans explication pour certaines)
- Une seule molécule spécifique (rhAPC) mise sur le marché.....temporairement !
- Problématique récurrente des corticoïdes et des immunoglobulines
- Néanmoins des recommandations « reconnues » et « plutôt suivies »

Surviving Sepsis
Campaign

Introduction

- Fantasma de la « golden bullet »
- Peu ou pas de RCTs drivées par biomarqueurs
- Peu ou pas de différenciation phénotypique
- Hypothèses mécanistiques unicistes (single target/single hit) et souvent « simplistes »
- Shift Phase II/Phase III souvent basé sur des sous-populations

2014 Sepsis World Cup Bordeaux



Molécules « récemment » éliminées !



- Débat +++ sur molécule et effets secondaires
- Plusieurs études négatives ou non conclusives (Adress, Extend, Enhance...)
- Volonté communauté scientifique et industriels d'une étude de confirmation

= Etude Prowess Shock

Prowess shock/Résultats

- N = 1698 et 2 groupes comparables
- SAE saignements : <1%
- Placebo mortality : 24%
- Drotrecogin : 26



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Xigris (drotrecogin alfa (activated)) to be withdrawn due to lack of efficacy

[Press release](#)

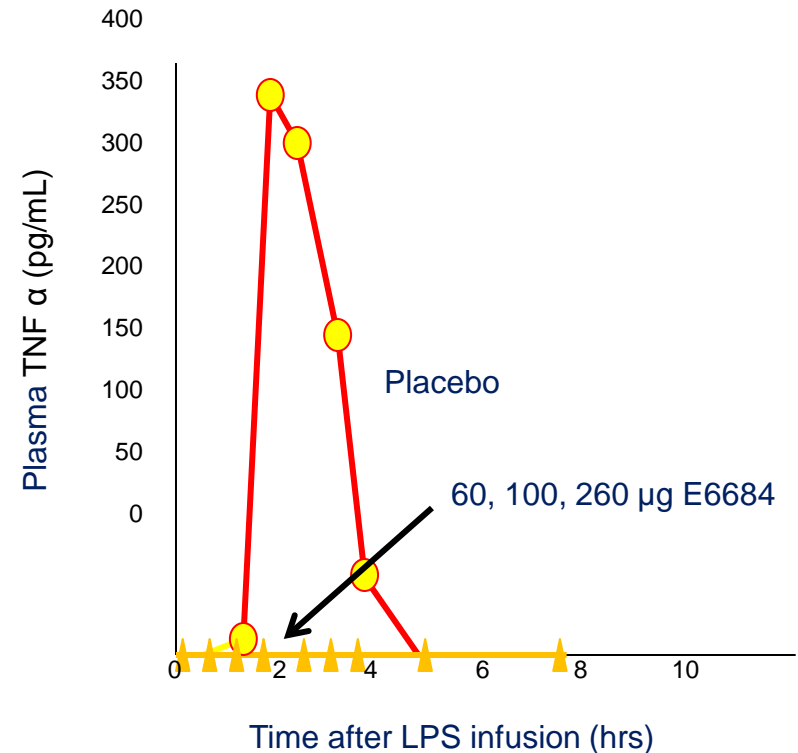
25/10/2011

Xigris (drotrecogin alfa (activated)) to be withdrawn due to lack of efficacy

PROWESS-SHOCK study shows no gain in 28-day survival of septic shock patients

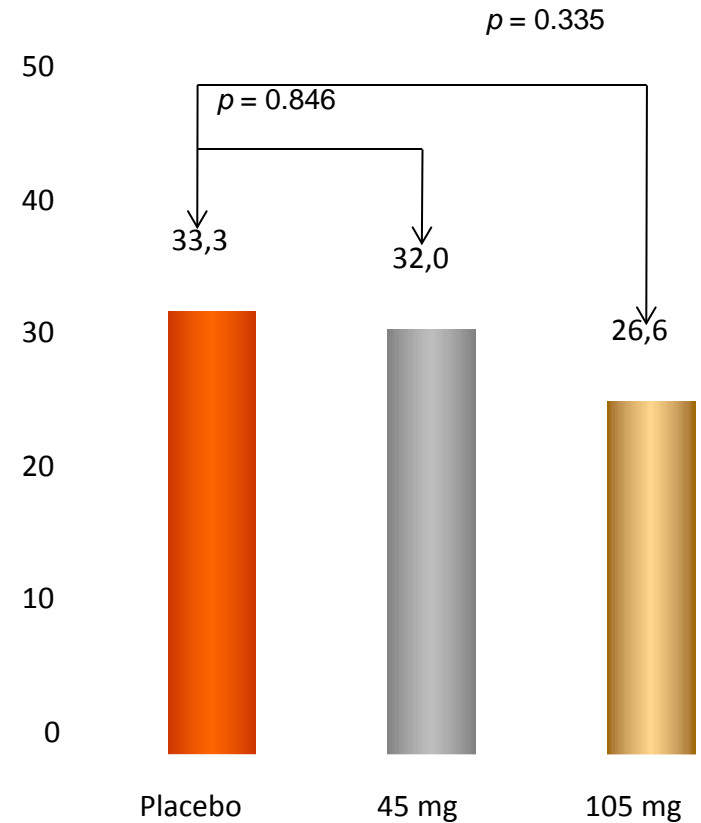
Eritoran et VS

- 100 et 250 mg d'Eritoran bloquent complètement les signes cliniques liés à la toxicité du LPS
- 100 et 250 mg d'Eritoran bloquent complètement les effets biologiques du LPS



Eritoran Phase II

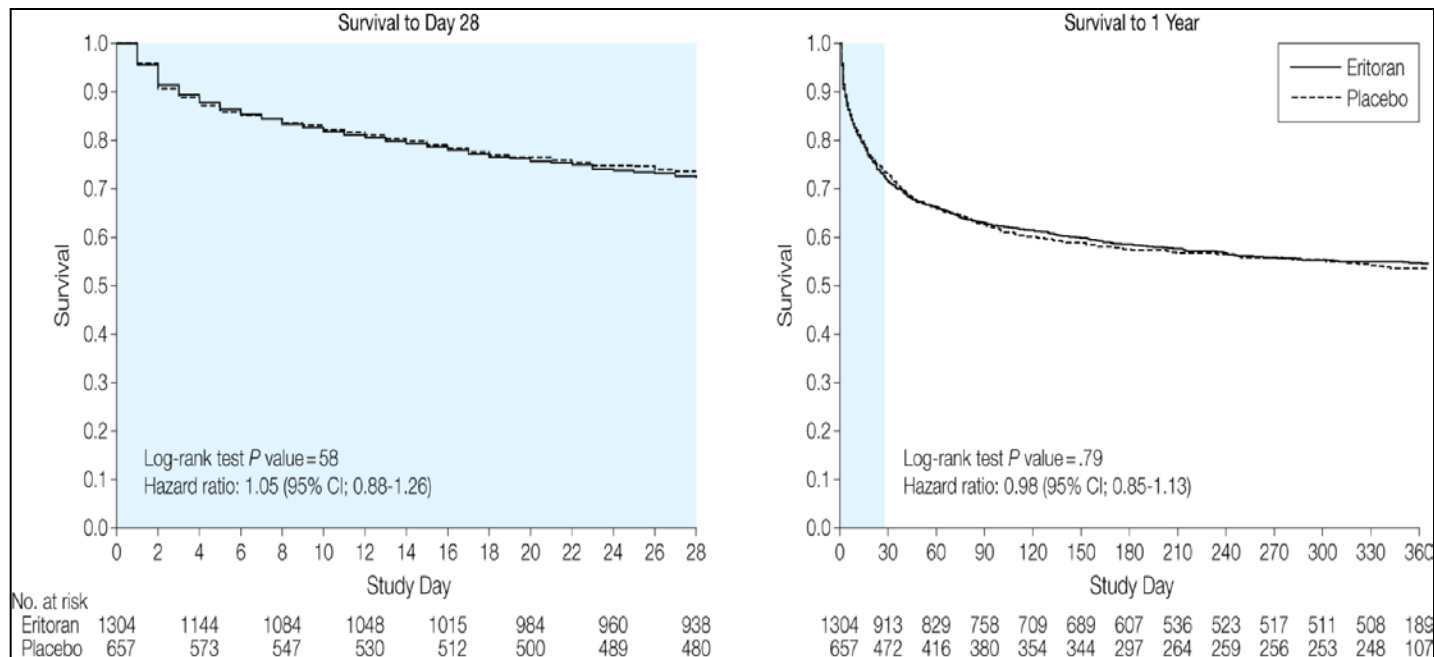
- Multicentrique, randomisée, double-aveugle
- Placebo versus deux doses eritoran (45 mg/6 d or 105 mg/6 d)
- Patients avec Sepsis sévère et risque de mortalité de 20-80% (APACHE II)
- “Study drug” débutée dans les 12 h du sepsis
- 300 patients randomisés



Eritoran Phase III (Access trial)

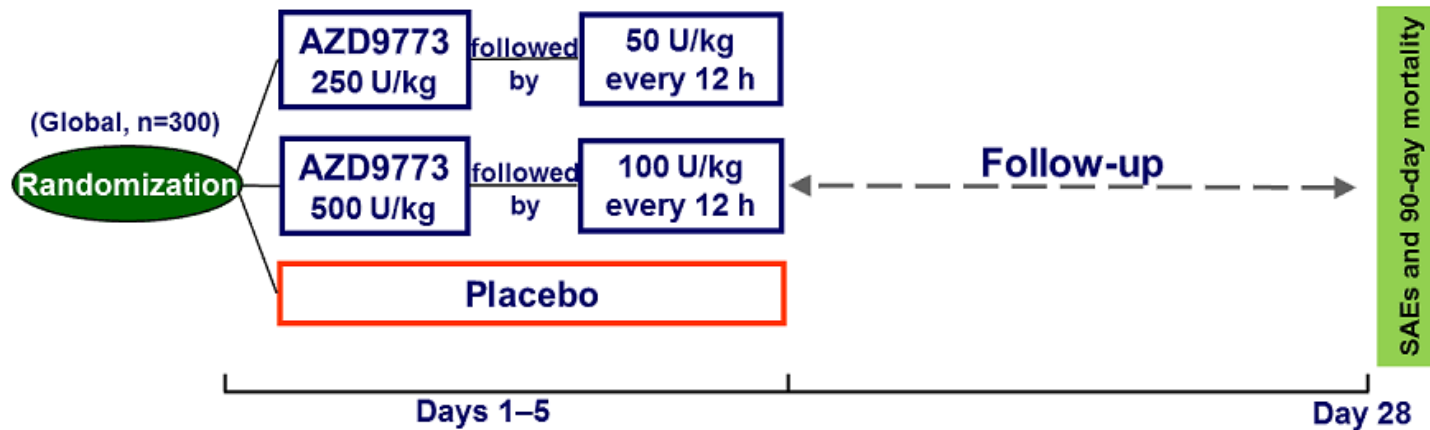
- Multicentrique, randomisée, double-aveugle
- Placebo versus Eritoran (1:2)
- Sepsis sévère et APACHE II 21 à 37
- “Study drug” débutée dans les 12 h
- 2000 patients

	Placebo	Eritoran
MITT population		
N	657	1304
Mortality (Dead or Unknown)	26.9%	28.1%
P value vs Placebo	--	0.5986
Per Protocol population		
N	584	1176
Mortality (Dead or Unknown)	25.0%	27.0%
P value vs Placebo	--	0.3802

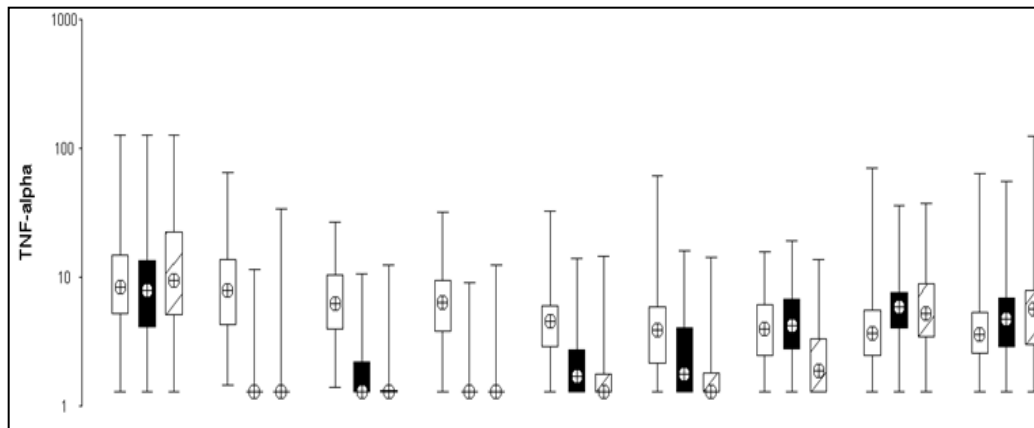
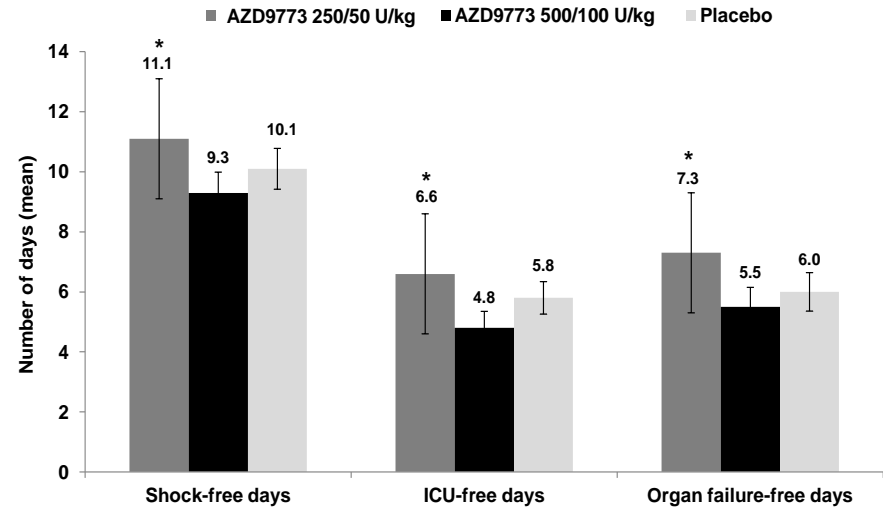
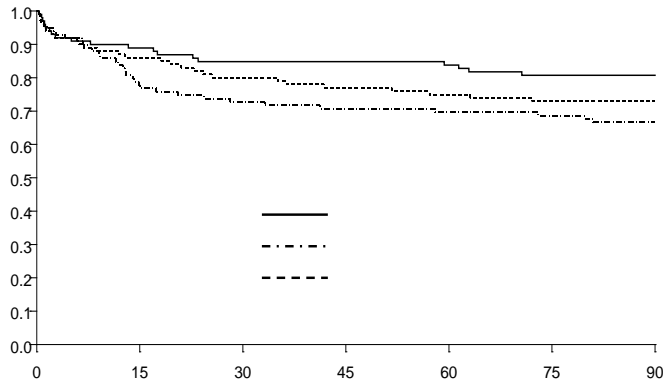


Anticorps anti-TNF α

- Fragment Fab polyclonal anti-TNF α
- Phase IIa encourageante (ventilator-free days et ICU-free days)
- Phase IIb, randomisée double aveugle, placebo-contrôlée



Etude CytoFab/Résultats



Talactoferrine

Lactoferrine = protéine immunomodulatrice

- Expression dans les cellules immunitaires
- Concentrations élevées dans le lait et le colostrum
- Rôle central d'aide du système immunitaire au niveau du tissu lymphoïde intestinal

Talactoferrine = forme recombinante de la lactoferrine humaine

- Protéine de 80 kD, structurellement identique à la lactoferrine humaine
- Deux formes galéniques : orale (sepsis, oncologie) et topique (pied diabétique) !

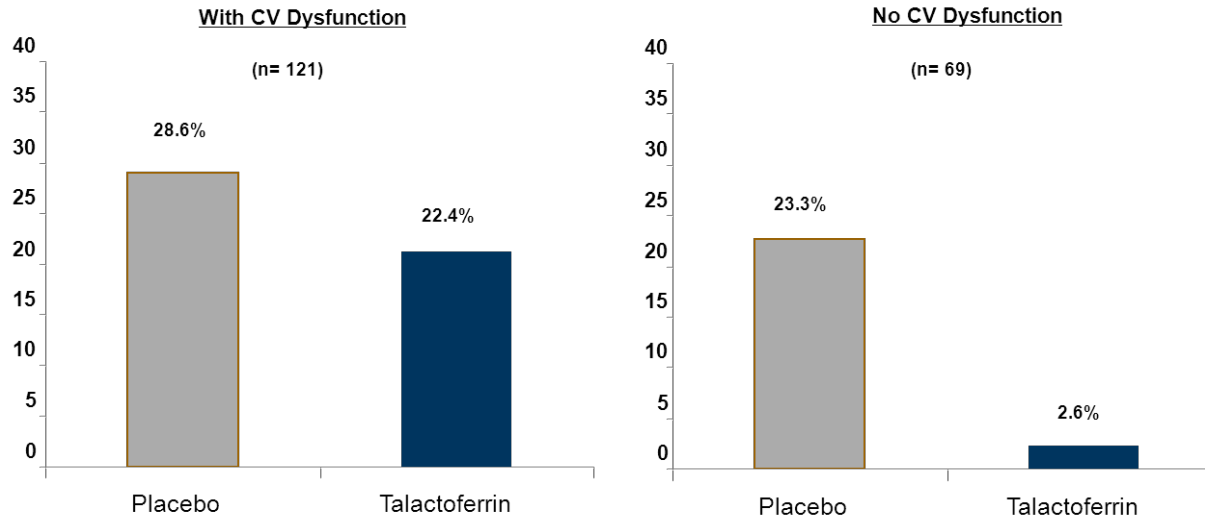
Talactoferrine

190 patients*, onset of severe sepsis within the previous 24 hours

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

ICU Standard of Care + TLF 1.5g Q8hr up to 28 days† (n=97)

ICU Standard of Care + Placebo Q8hr up to 28 days† (n=93)



Talactoferrine



AD HOC ANNOUNCEMENT ACCORDING TO SEC. 15 WPHG

FOR IMMEDIATE RELEASE

Agennix AG Halts Phase II/III OASIS Trial in Severe Sepsis

Planegg/Munich (Germany), February 2, 2012 – Agennix AG (Frankfurt Stock Exchange (Prime Standard): AGX/ISIN DE000A1A6XX4) announced that, upon the recommendation of the study Data Safety Monitoring Board (DSMB), the Company has stopped further enrollment and treatment in the Phase II/III OASIS trial with talactoferrin in severe sepsis. The DSMB made this recommendation based on a review of the available data from the trial, which indicated that 28-day mortality in the talactoferrin arm of the study was greater than in the placebo arm.

Hors compétition!



Albumine/Etude SAFE

Cochrane meta-analysis (1998)



Utile

Wilkes' meta-analysis (2001)

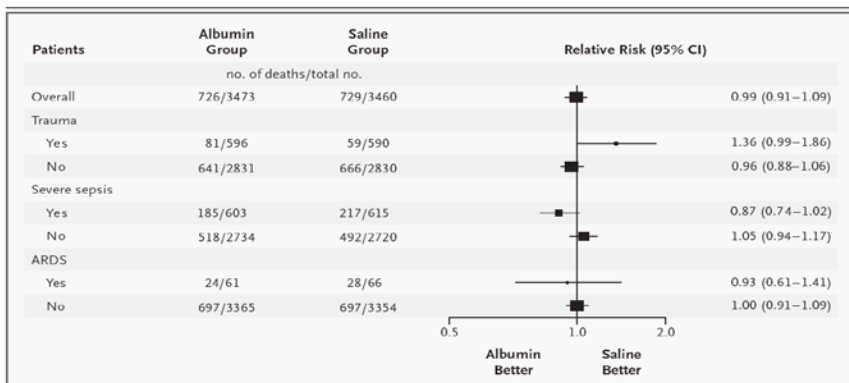


Indifférent

Vincent's meta-analysis (2003)



Bénéfique



	Treated %	Control %	P
Trauma patients	13.6	10.0	0.06
Severe sepsis patients	30.7	35.3	0.09
ARDS patients	39.3	42.4	0.72

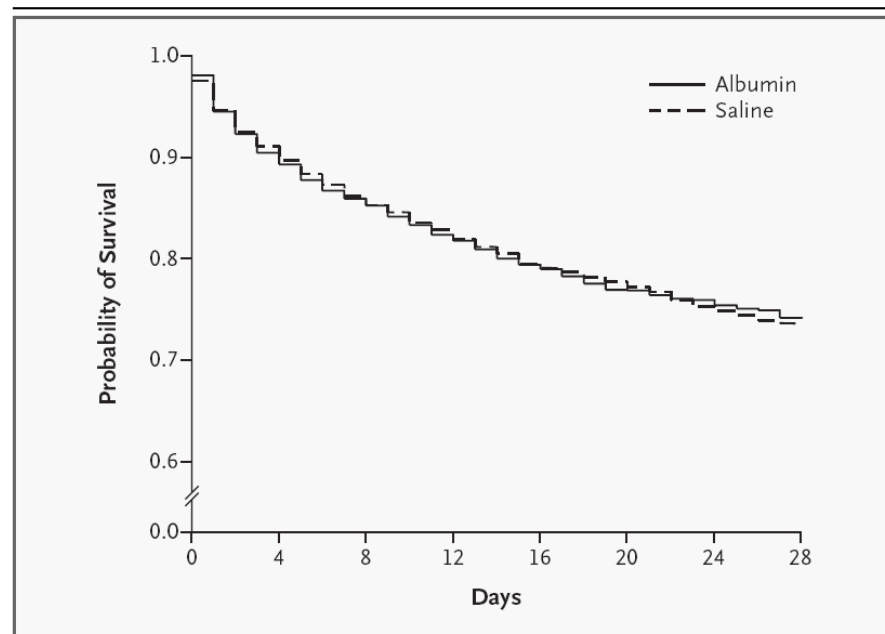


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Survival.

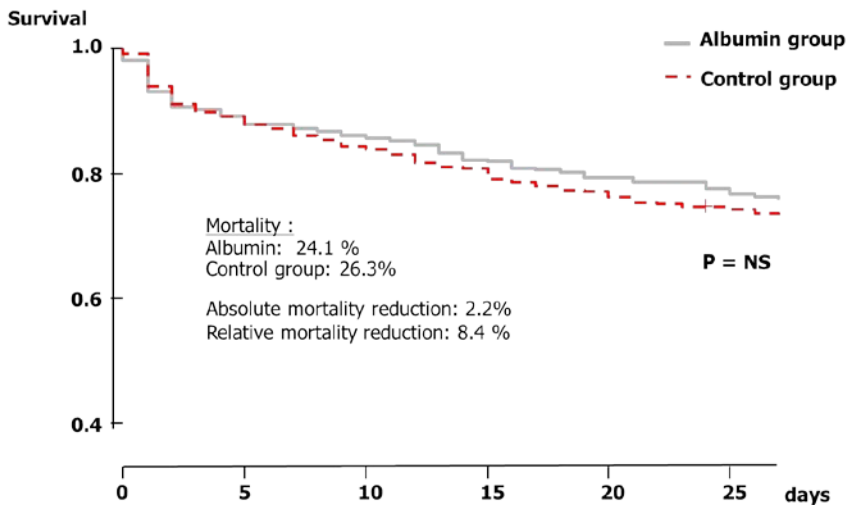
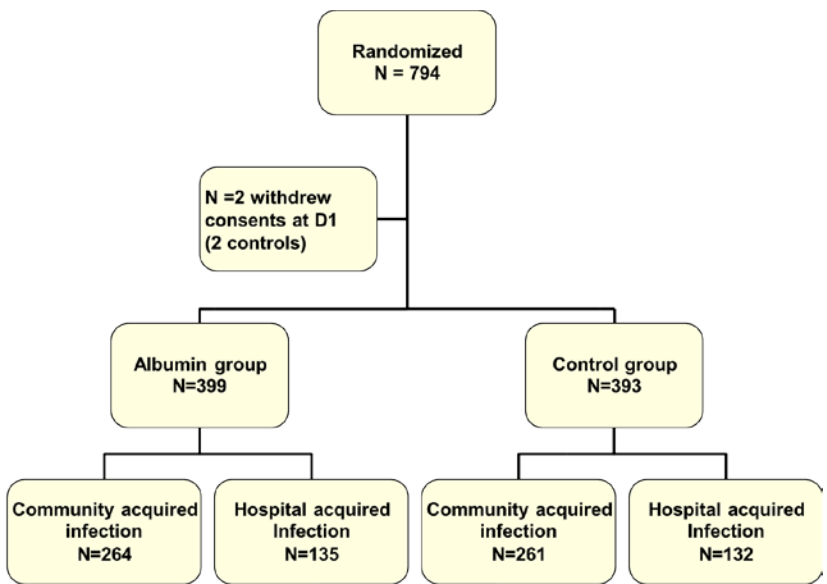
P=0.96 for the comparison between patients assigned to receive albumin and those assigned to receive saline.

Albumine/Etude EARSS



Patients en choc septique:

- _ Albumine 20% 100ml toutes les 8 hours pendant 3 jours
- _ Sérum salé 9‰ 100ml toutes les 8 hours pendant 3 jours



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014



Restent qualifiés !

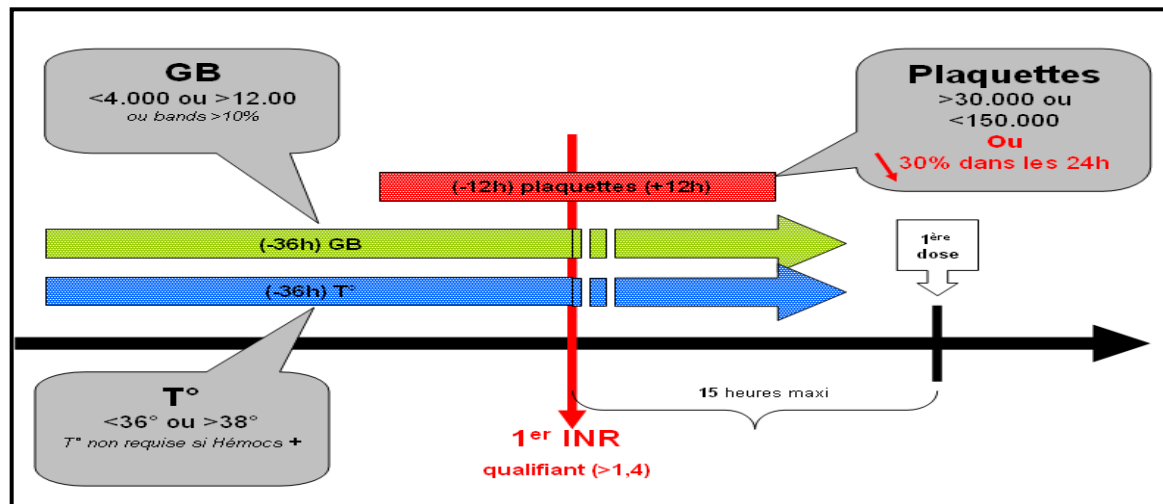


Thrombomoduline/ART123

- Thrombomoduline recombinante humaine
- Réagit avec la thrombine et augmente la synthèse de protéine C et activation de la protéine C amplifiée par l'Endothelial Protein C Receptor
- Propriété anti-inflammatoires
- Réduction de la mortalité de 33 % à 20 % vs héparine chez des patients souffrant de Sepsis avec CIVD (phase IIa) et traités par ART123 pendant 6 jours

Thrombomoduline/ART123

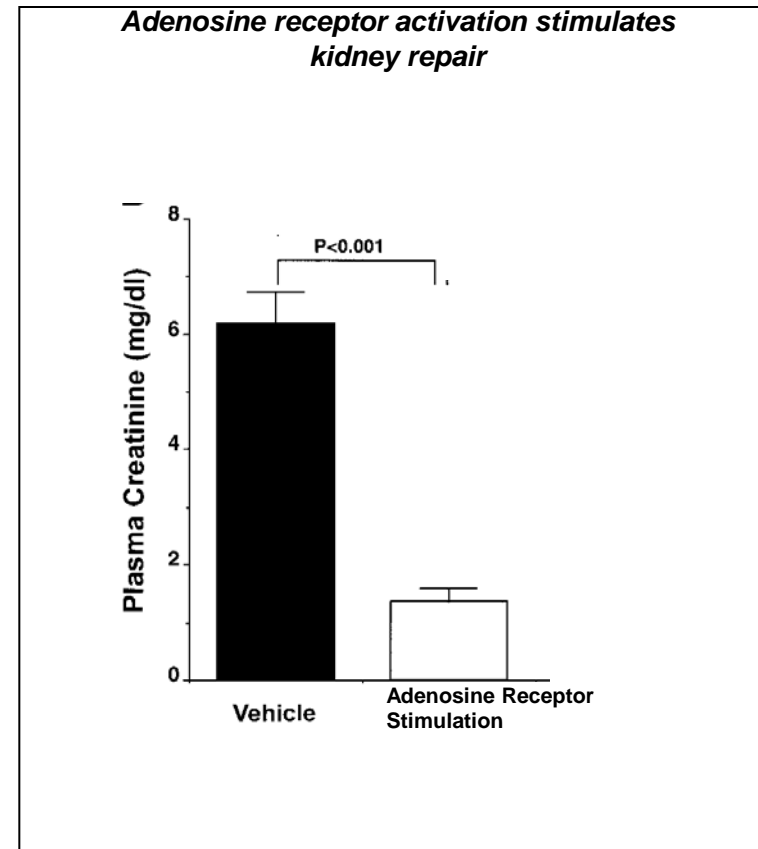
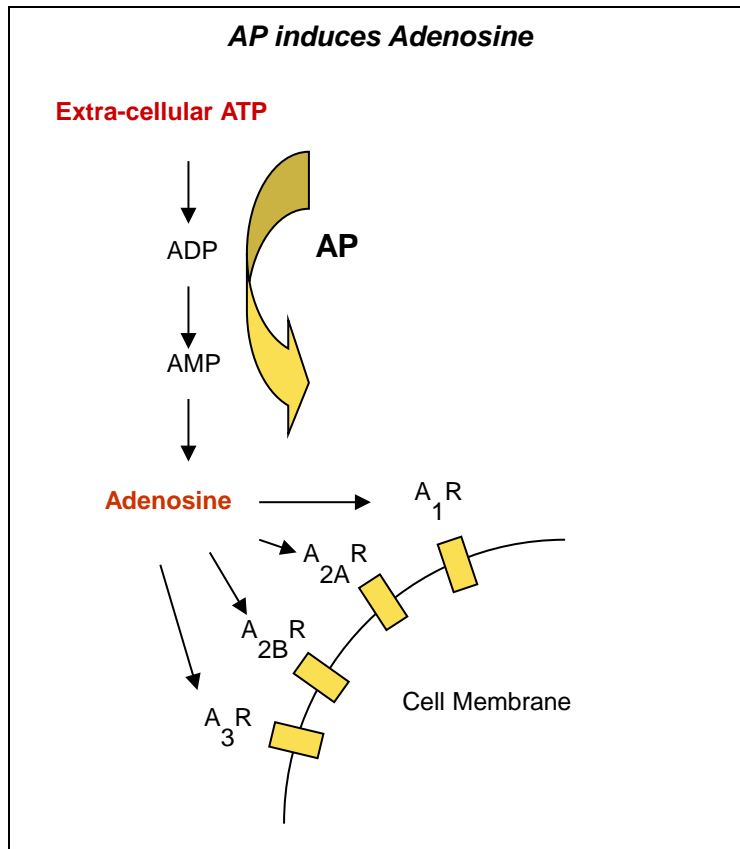
- Phase III en cours
- Double aveugle, randomisée, groupes parallèles, placebo-contrôlée
- 240 centres (67 actifs)
- 137 patients sur 800
- Difficultés de recrutement +++ avec nombreux amendements et modifications des critères/fenêtres



Les possibles finalistes !



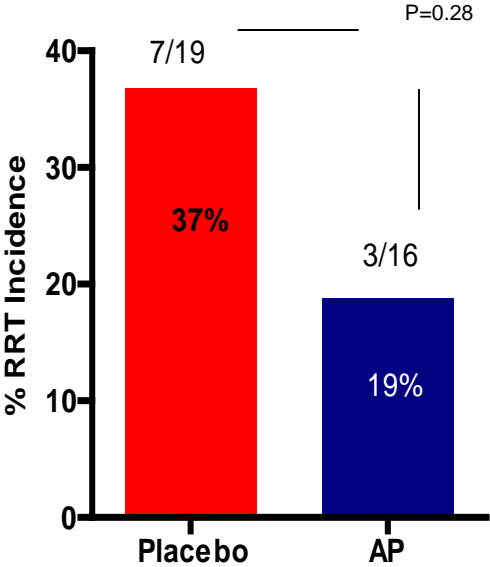
Phosphatase alcaline



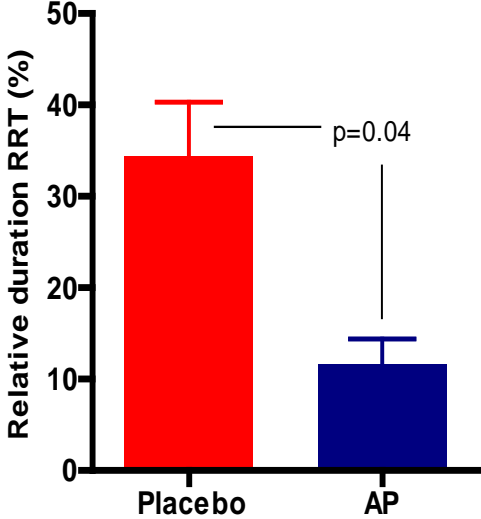
AP reduces pro-inflammatory extra-cellular ATP to kidney protective adenosine

Phosphatase alcaline RCT/ Résultats

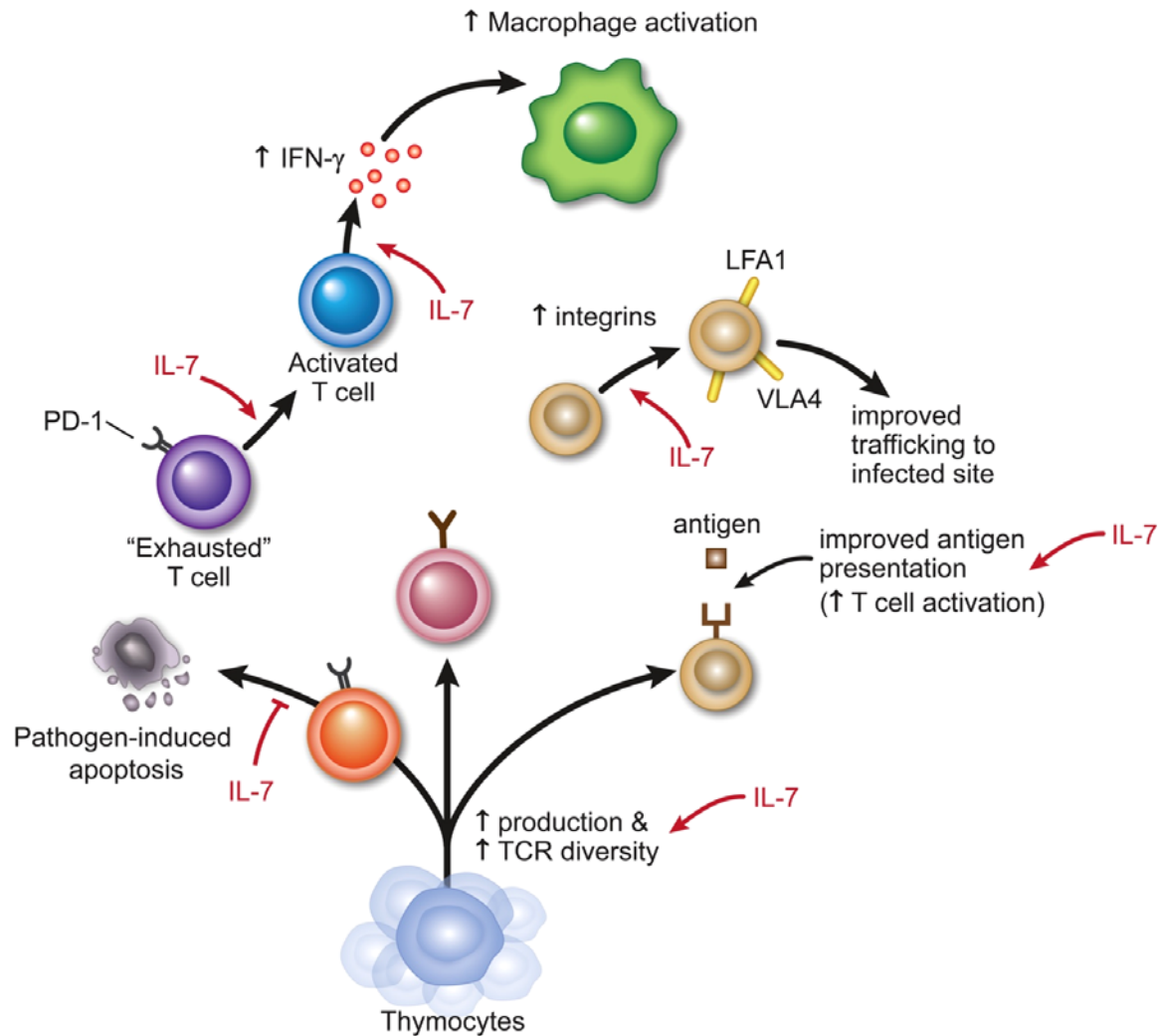
Dialysis Requirement (ITT)



Relative Dialysis Duration in % (ITT)

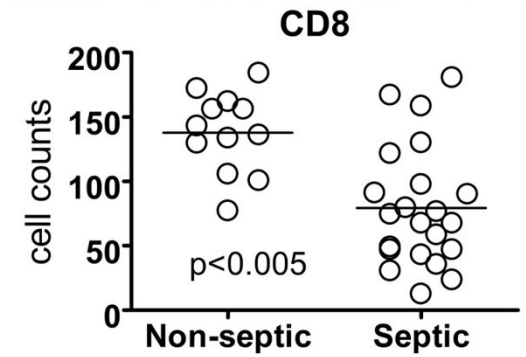
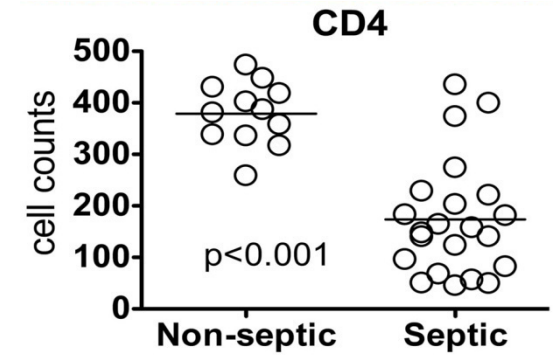
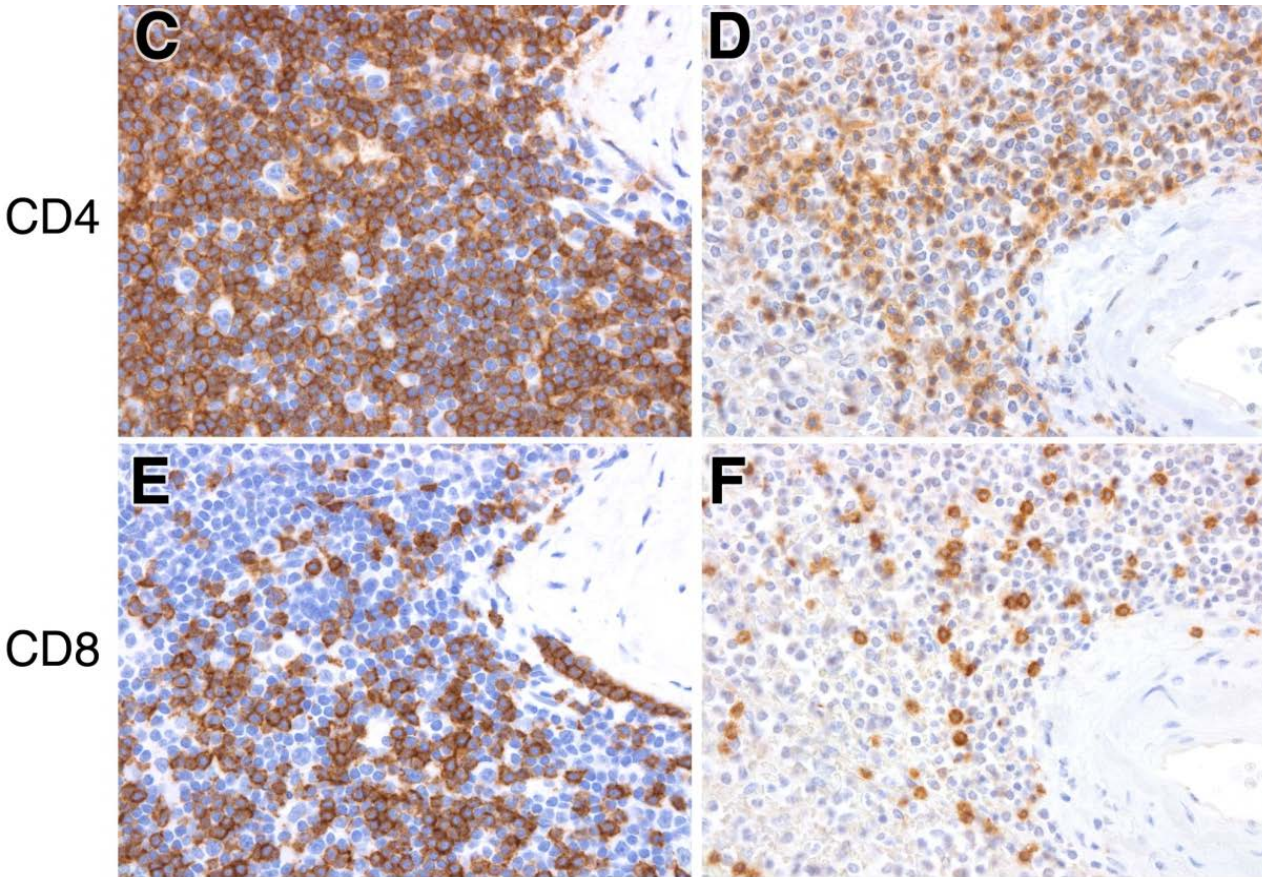


Beneficial Effects of IL-7 in Infectious Disease

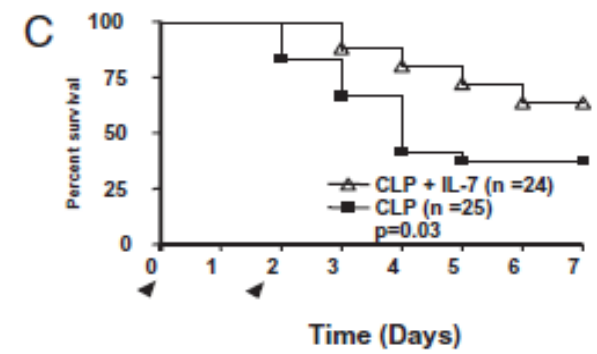
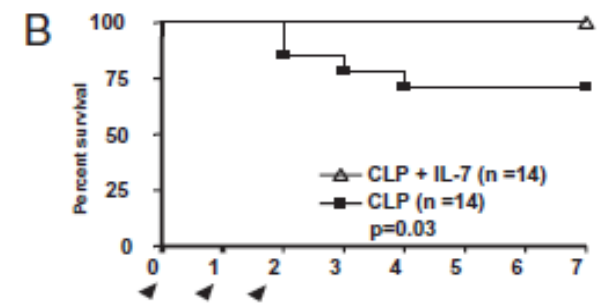
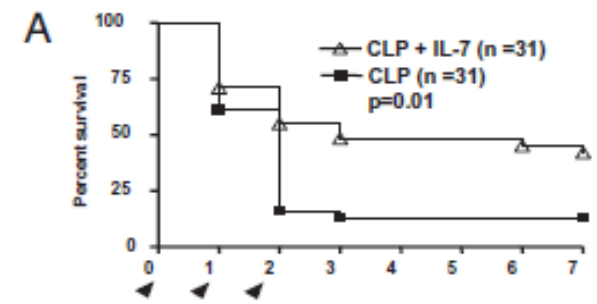
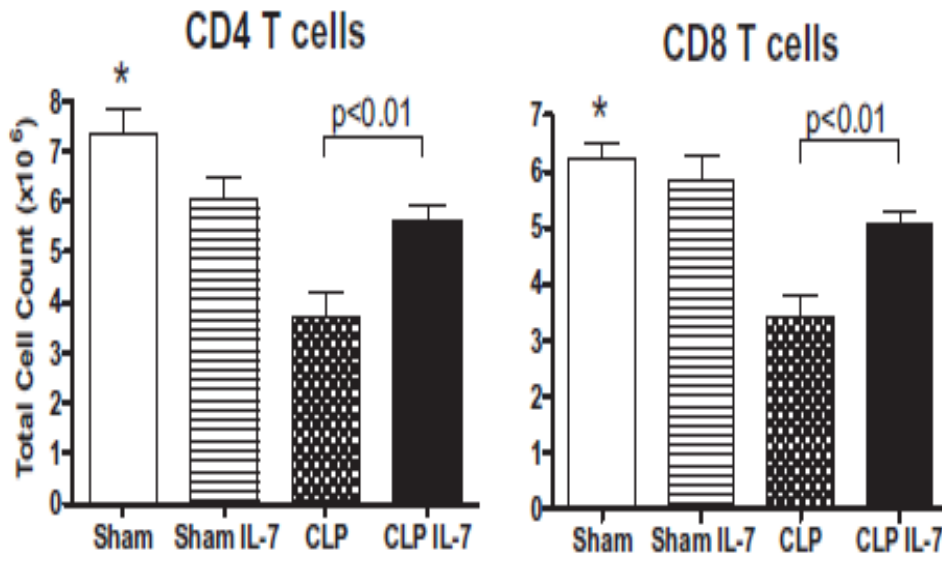


Non-septic

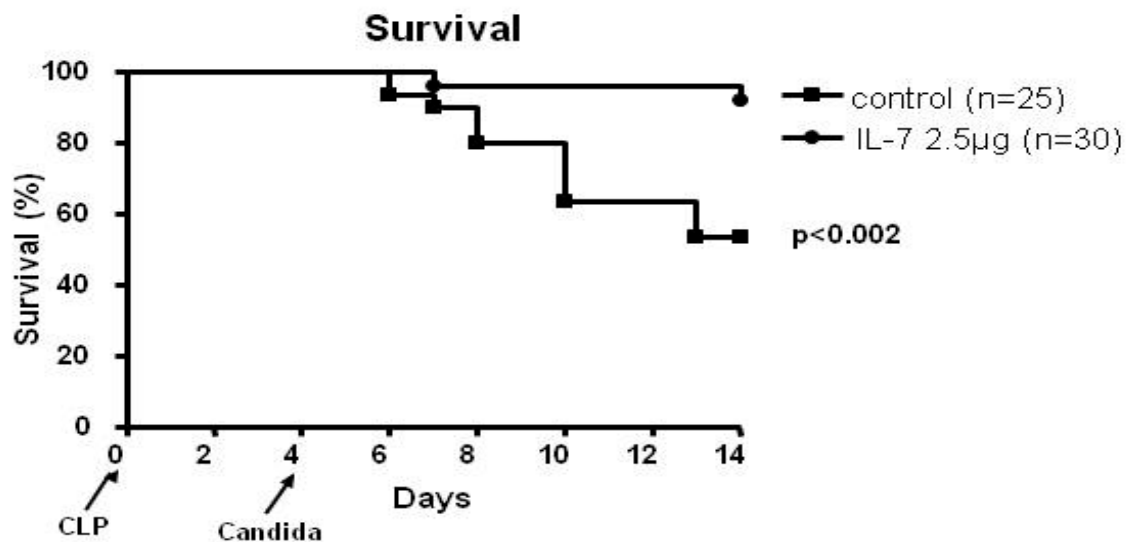
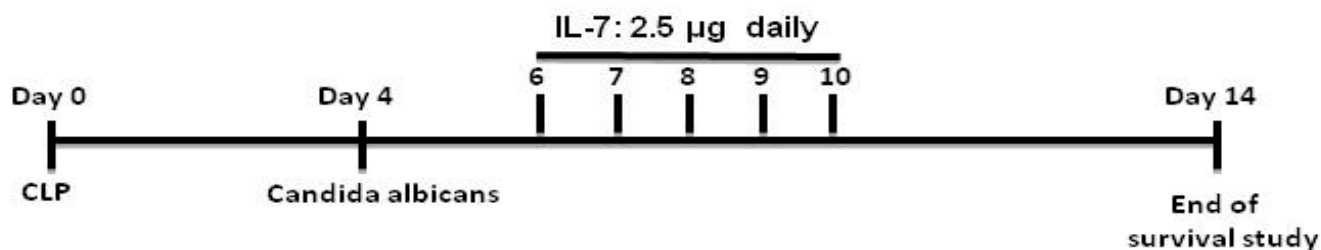
Septic



IL7 en utilisation "thérapeutique"



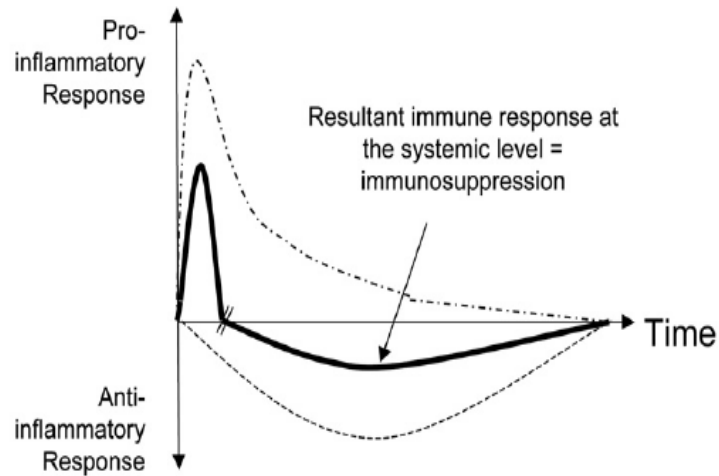
IL7 en utilisation "thérapeutique"



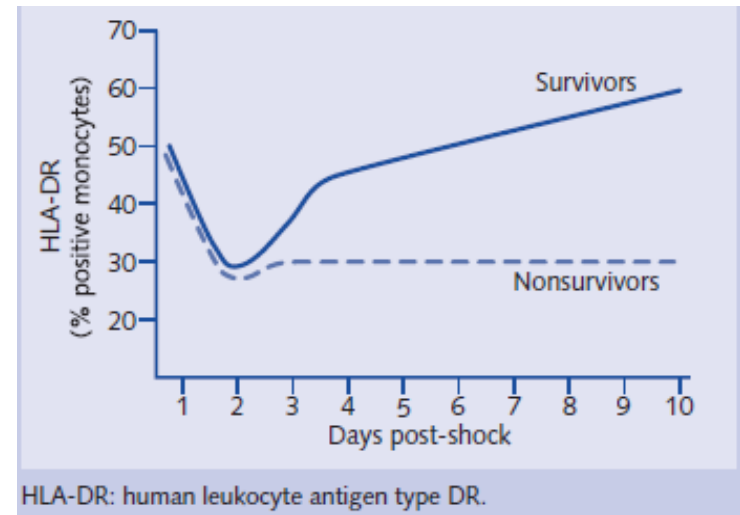
GM-CSF/Rationel

Immunodépression persistante :

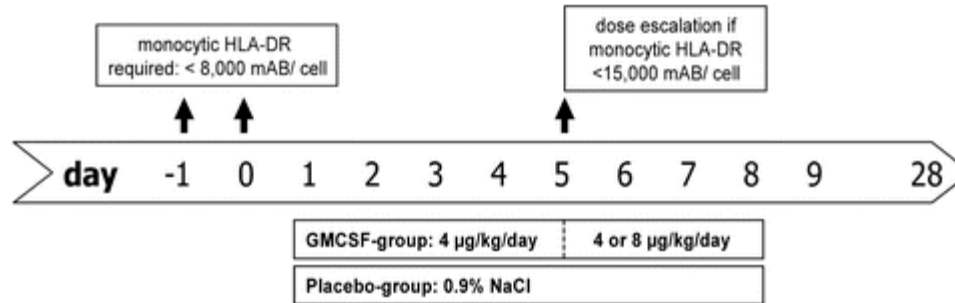
- Augmentation mortalité
- Infections nosocomiales



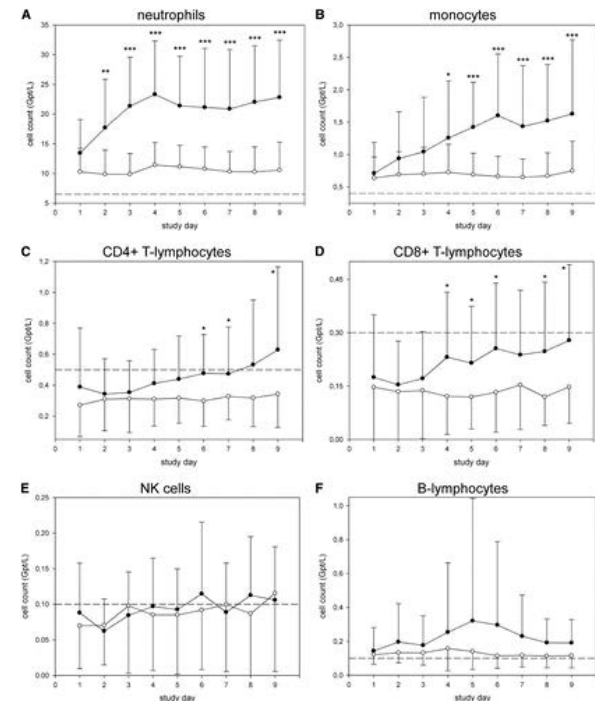
Monitoring immunodépression par HLA-DR



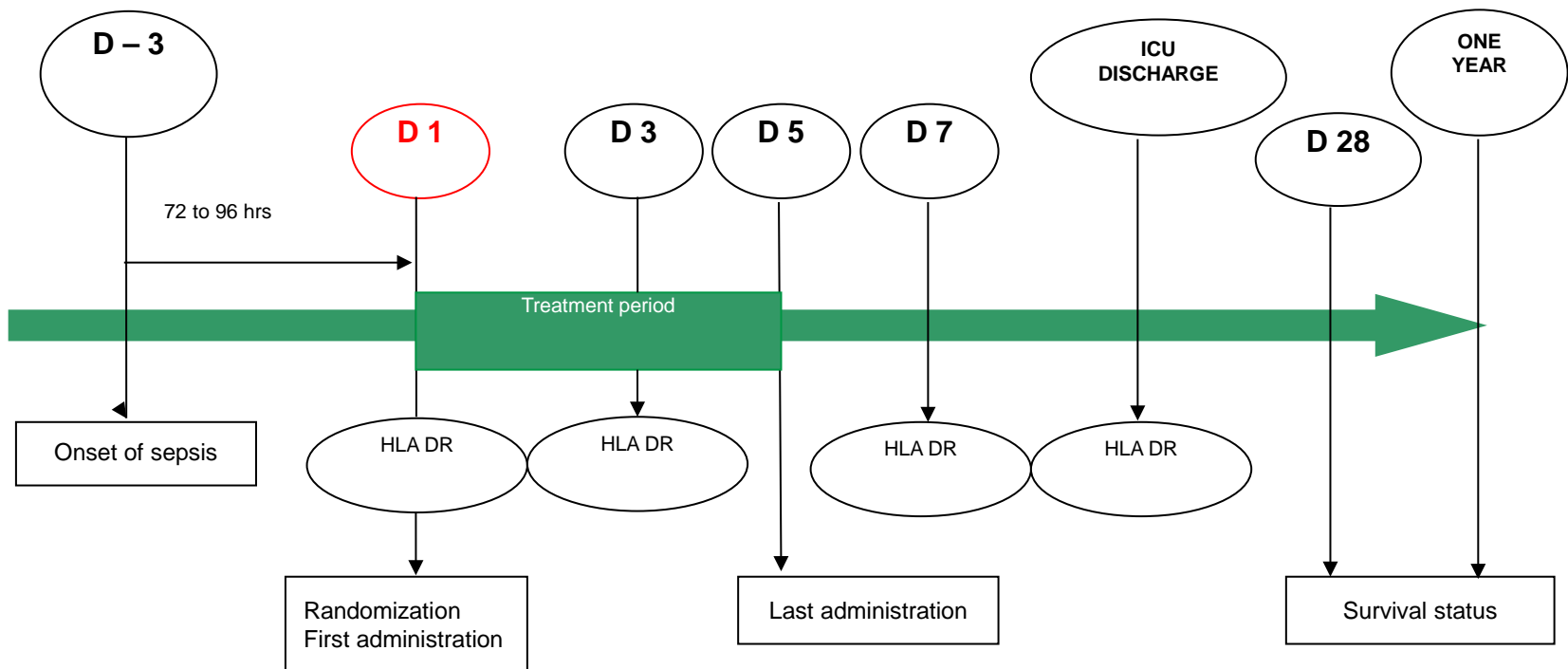
GM-CSF/Résultats



Characteristics	GM-CSF Group (n = 19)	Placebo Group (n = 19)	P Value
Age, years	64.0 ± 13.6	63.3 ± 14.2	NS*
Sex, male (%)	16/19 (84)	15/19 (79)	NS [†]
Body mass index	27.4 ± 6.3	26.5 ± 4.8	NS*
Septic shock at baseline (%)	11/19 (58)	10/19 (53)	NS [†]
Major source of sepsis at baseline (%)			
Pneumonia	11/19 (58)	10/19 (52)	NS [†]
Peritonitis	6/19 (32)	5/19 (26)	NS [†]
Other	2/19 (11)	4/19 (21)	NS [†]
Mortality rate at study Day 28 (%)	3/19 (16)	4/19 (21)	NS [†]
Days on ICU until study inclusion	6.0 ± 3.3	8.47 ± 8.9	NS*
Length of ICU stay, days	40.9 ± 26.1	52.1 ± 39.6	NS*
Total intrahospital stay, days	58.8 ± 32.6	68.9 ± 45.6	NS*
Need for RRT			
ARF at baseline (%)	12/19 (63)	11/19 (58)	NS [†]
Days on RRT	14.4 ± 10.2	11.5 ± 10.2	NS*
Time on ventilator, Days 1–9, hours	147.9 ± 102.8	207.2 ± 57.5	0.037*
Norepinephrine dose, µg/kg/min			
Study Day 1	0.19 ± 0.17	0.18 ± 0.17	NS*
Study Day 9	0.12 ± 0.13	0.14 ± 0.13	NS*
Days 1 vs. 9	NS*	NS*	—

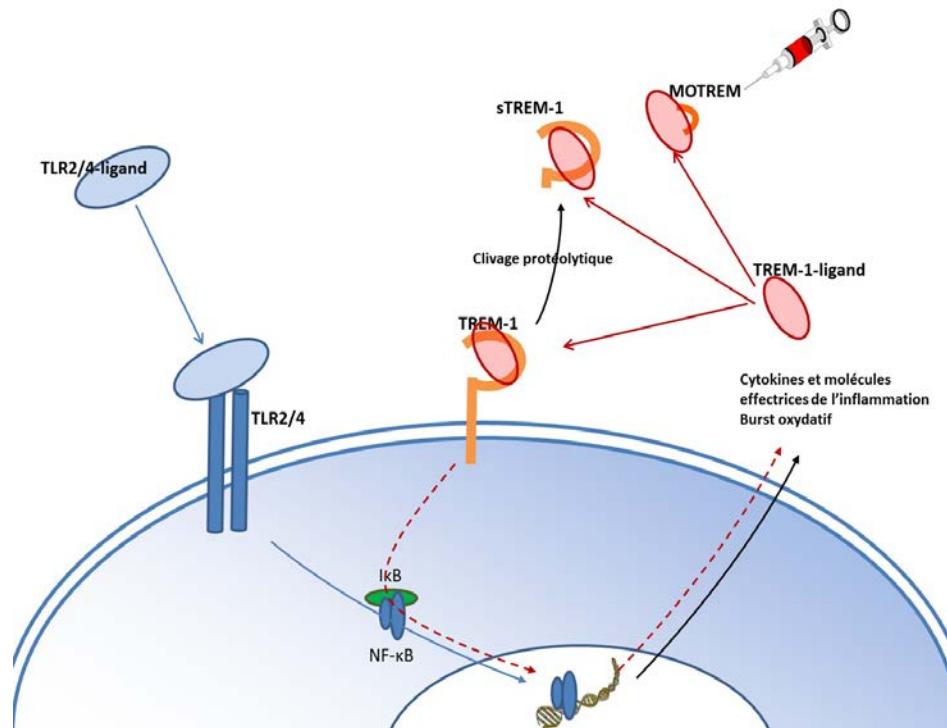


GM-CSF/Etude GRID



TREM-1

- Découvert en 2000
- TREM-1 est exprimé sur les cellules de l'immunité innée : monocytes/macrophages, neutrophiles et cellules endothéliales
- Amplificateur de la réponse inflammatoire : synergie avec les TLRs



MOTREM™: package préclinique

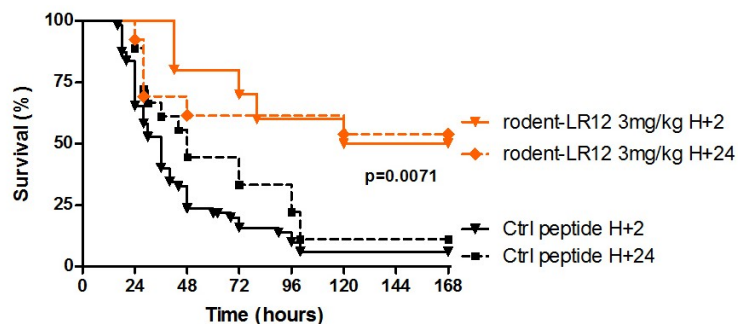
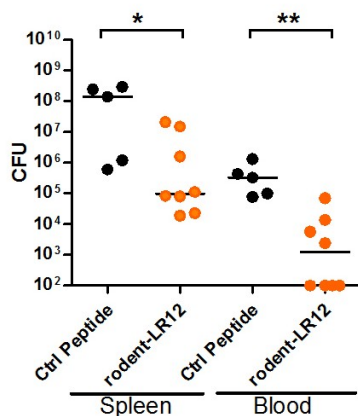
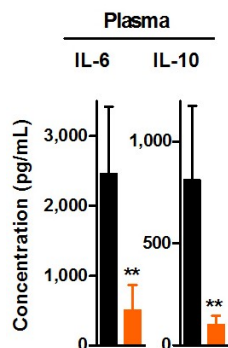
MOTREM™ protège les souris après un challenge LPS

Injection IP de 3 mg/kg



MOTREM™ protège les souris dans un modèle de sepsis polymicrobien (CLP, péritonite)

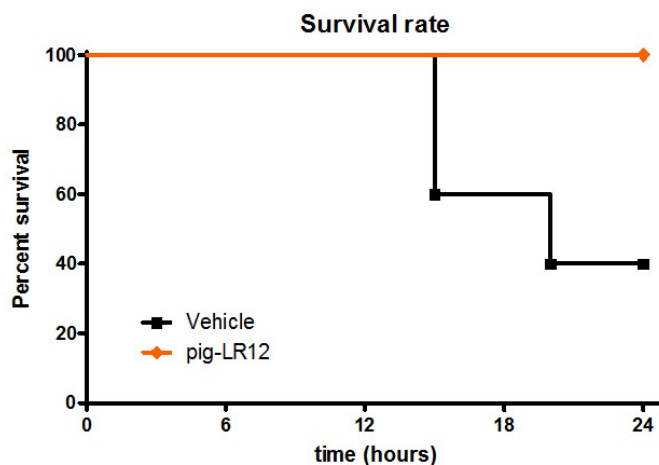
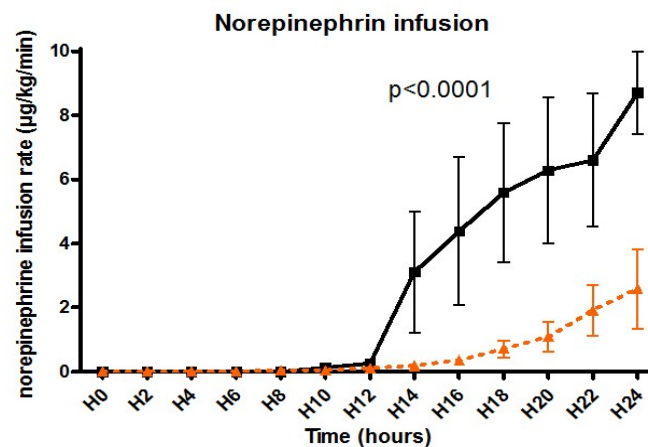
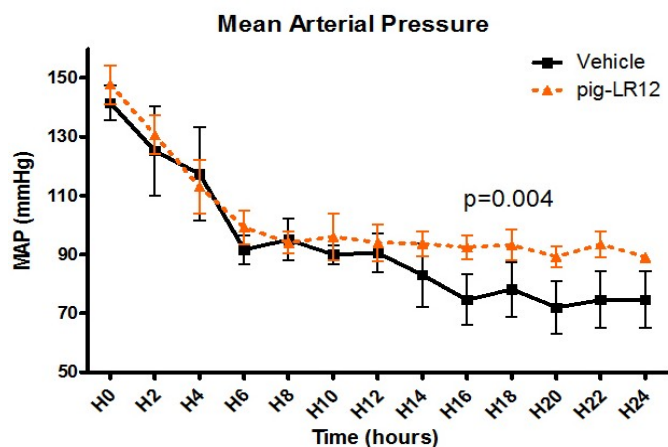
Injection IP de 3 mg/kg, 1 à 6 mg/kg, H+2 à H+24



MOTREM™: package préclinique

MOTREM™ protège les cochons dans un modèle de sepsis polymicrobien (CLP, péritonite)

Traitement IV, bolus de 5mg/kg suivi d'une perfusion continue de 1 mg/kg/h



Conclusions

- **Regain de recherche dans le Sepsis :**
 - Progression de la compréhension phénotypique
 - Amélioration diagnostique
 - Evolution en cours des critères de jugement “acceptables”
 - Toujours un “unmeet medical need”
- “Décalage temporel” des approches thérapeutiques

All is not bad news !