



Réponse de l'hôte au cours du sepsis: actualités et perspectives

Mathieu Blot

MCU-PH Département de Maladies Infectieuses

CHU de DIJON

INSERM UMR1231, équipe Lipness

Le sepsis en quelques chiffres

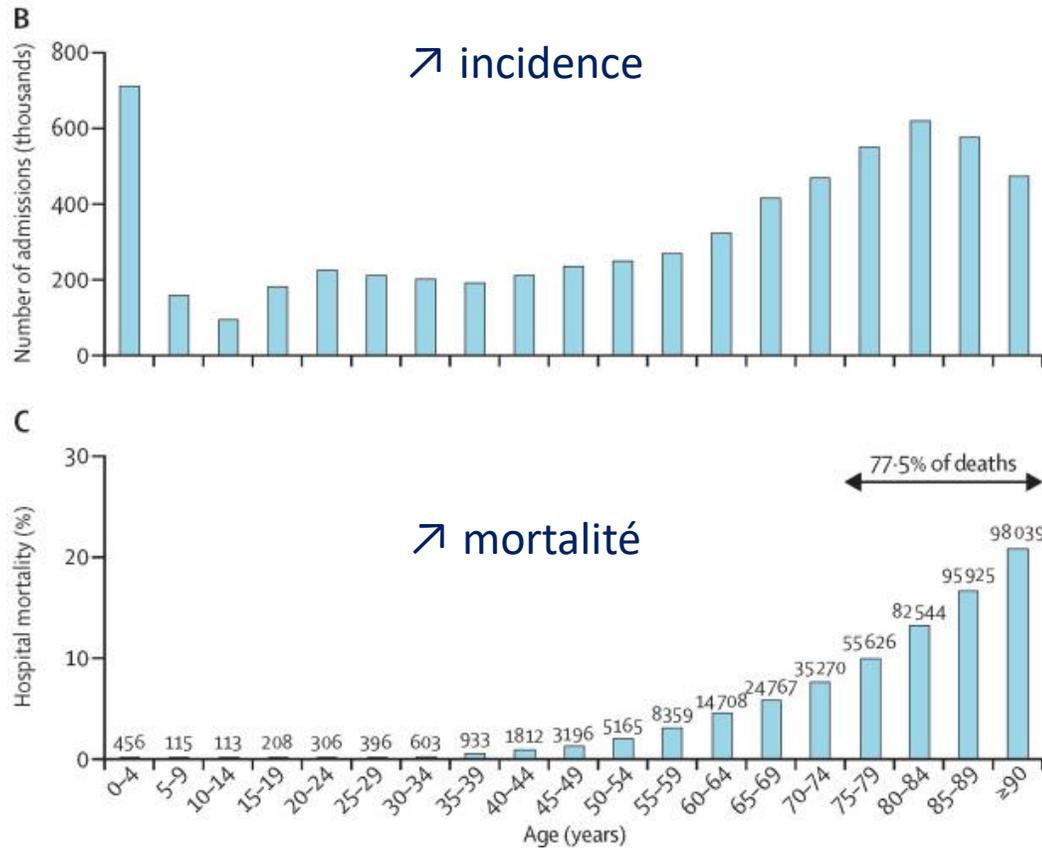
- Incidence 189 / 100 000 personne-années
- Mortalité USI/Réa = 42%

- Choc septique (Cohorte EPISS, France)
 - 50% mortalité hospitalière
 - 50% pneumonies
 - 31% Immunodépression préalable
 - Cancer solide 50%
 - Hémopathie 31%
 - Transplantation 9%



Les variables qui pèsent: l'âge+++

1,7 Millions de patients hospitalisés



...et un cumul de facteurs prédisposants

Immaturité/sénescence immunitaire
Immunodépressions

- Acquises/primitives
- Toxiques: tabac, alcool...

Comorbidités

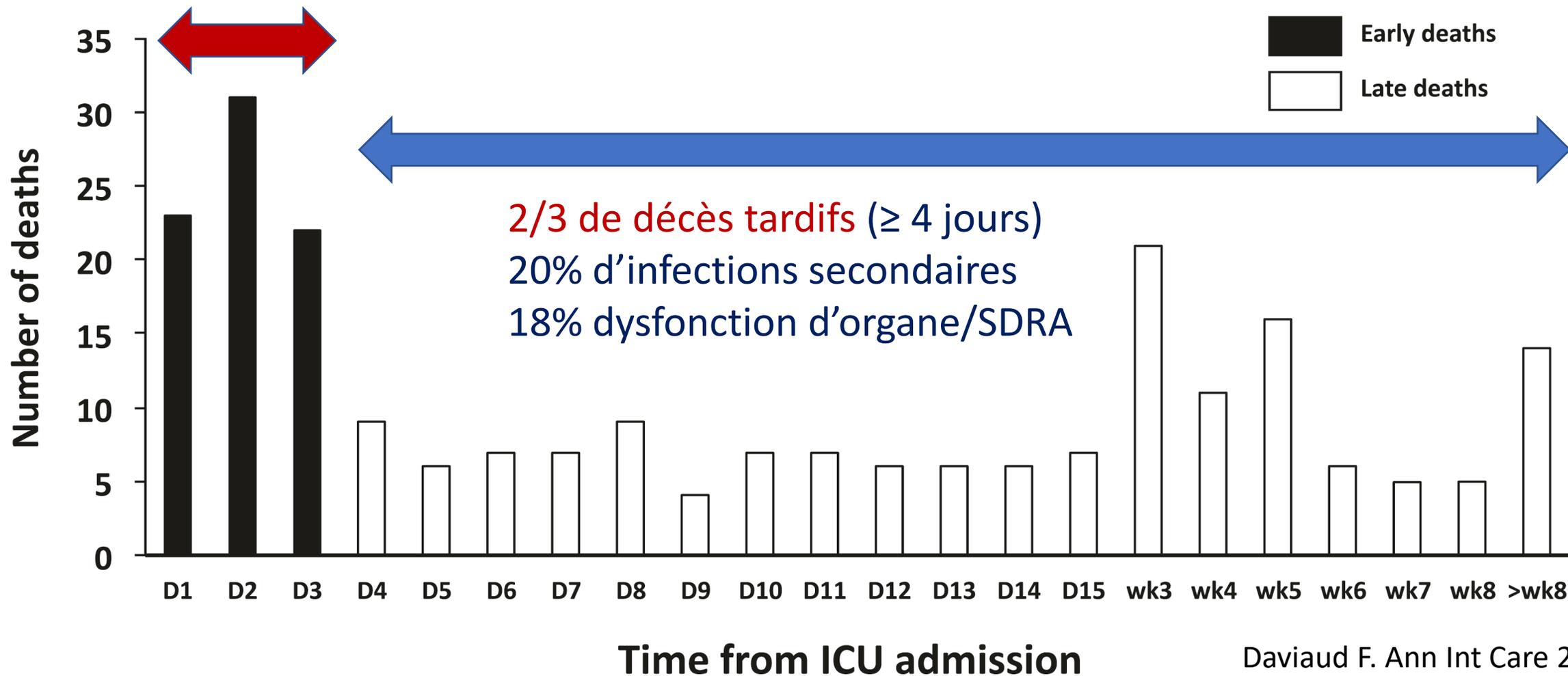
Interventions médicales invasives

...

Mortalité liée aux chocs septiques

1/3 de décès précoces

80% dysfonction multi-organes



Des patients « immunodéprimés » par le sepsis: les faits cliniques...

Infections secondaires bactériennes

- Bactériémies (20%)
- PAVM, HAP
- Infections KT

Enterobacter

Pseudomonas

Stenotrophomonas...

Infections à germes opportunistes

- Fongémie
- Aspergilloses invasives

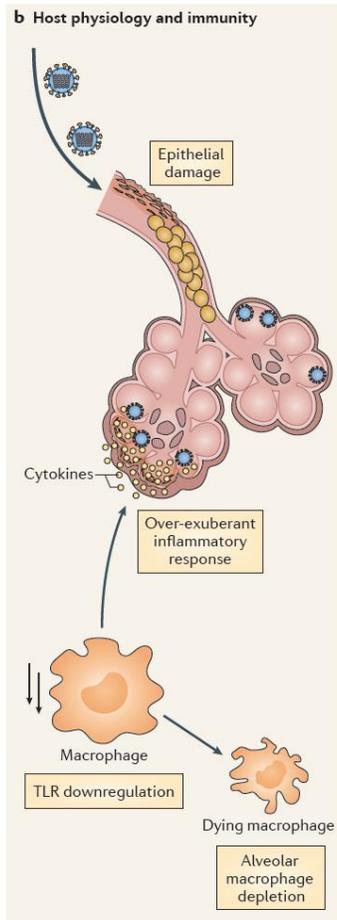
Réactivation virales

- HSV (choc septique, 40%)
- CMV, EBV

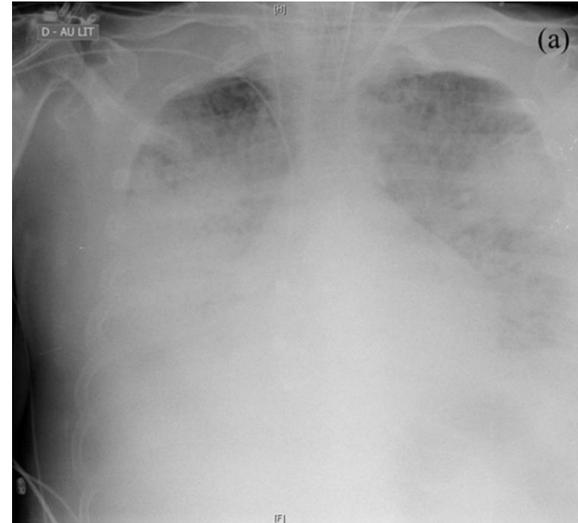
Associé à la mortalité

L'immunodépression post-infectieuse en cascade

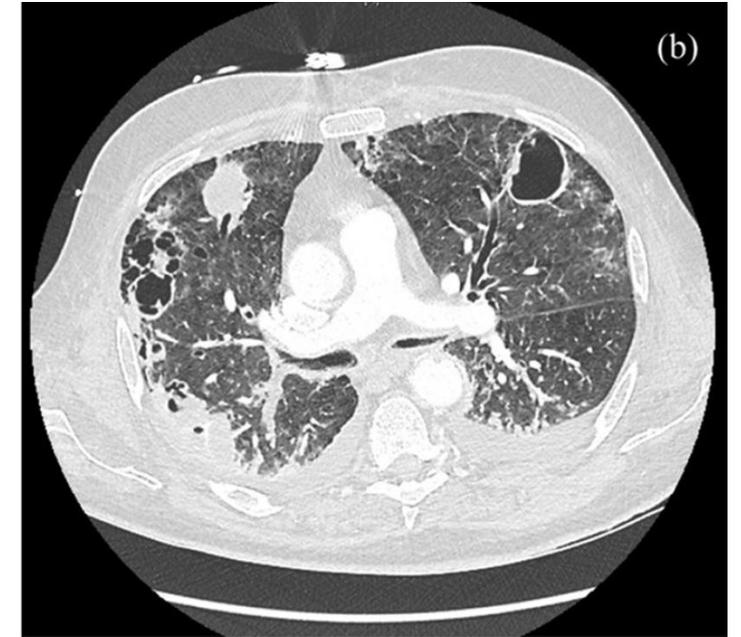
Grippe A



Pneumonie à Pneumocoque bactériémique



Aspergillose pulmonaire...



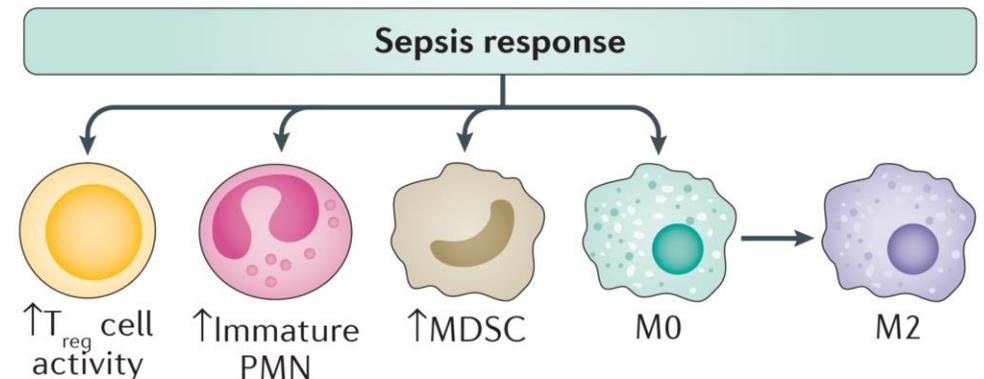
Des patients « immunodéprimés » par le sepsis: les preuves biologiques...

Altérations lymphoïdes

- ↗ apoptose
- ↘ prolifération
- ↘ cytotoxicité
- ↘ production cytokines
- ↗ T-regulateurs

Altérations myéloïdes

- Déactivation monocytaire
- Tolérance à l'endotoxine
- ↘ capacités phagocytaires
- ↘ capacités de migration
- ↗ Cellules myéloïdes immatures, MDSC
- Polarisation Macrophages ->M2



Prédiction du risque infectieux par des biomarqueurs d'«immunodépression»

mHLA-DR
≤ 7627 Ab/C

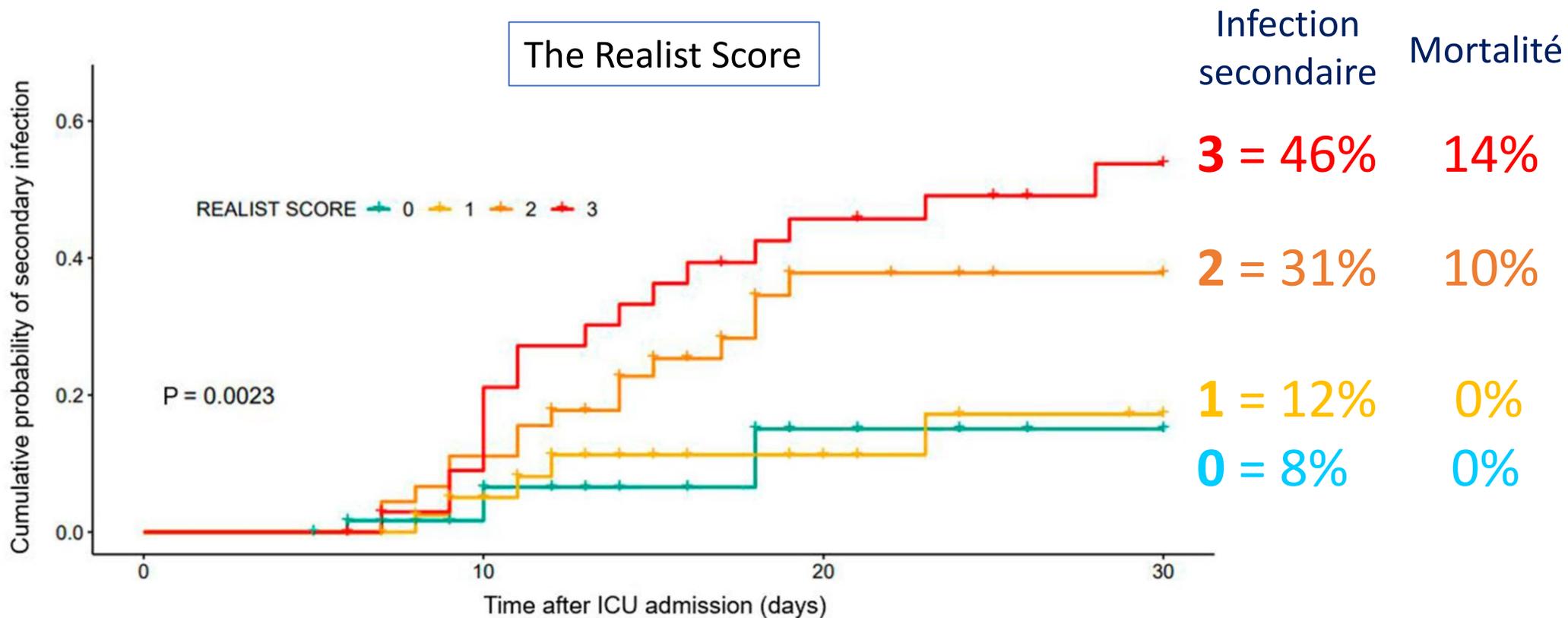
1 point

Immature neutrophils
≥ 23.5 %

1 point

IL-10
≥ 8.5 pg/ml

1 point



Sepsis—“life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”

Singer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. JAMA 2016

= une infime minorité de cas

Guérison spontanée (ou sous anti-infectieux) dans la majorité des cas

Des pathogènes équipés de facteurs de virulence capables d'échapper aux défenses immunitaires



Rôle des exotoxines:

- Type I: interagit avec la surface cellulaire
 - *STTS S.aureus, S.pyogenes, entérotoxines E.coli*
- Type II: lyse les cellules
 - *Lysines (pneumolysine, listeriolysine, clostridiolysine...), PVL...*
- Type III: agit à l'intérieur des cellules
 - *Shiga-toxine, Cholera, pertussis toxins*

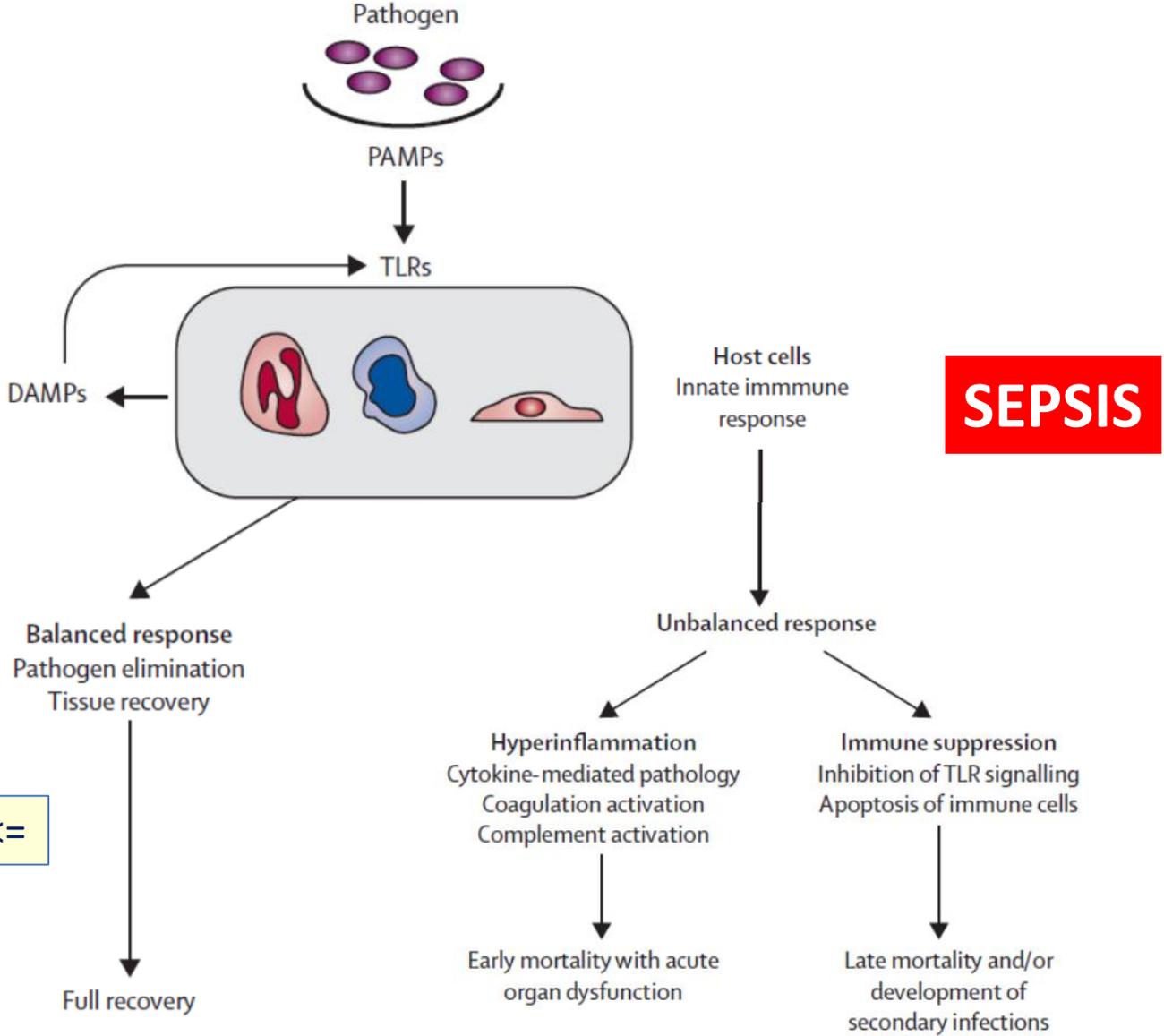
Endotoxine: LPS

Capsule: ∇ phagocytose

Pathogènes intracellulaires

...

Réponse immunitaire innée



La majorité des patients <=

De multiples stratégies anti-inflammatoires investiguées

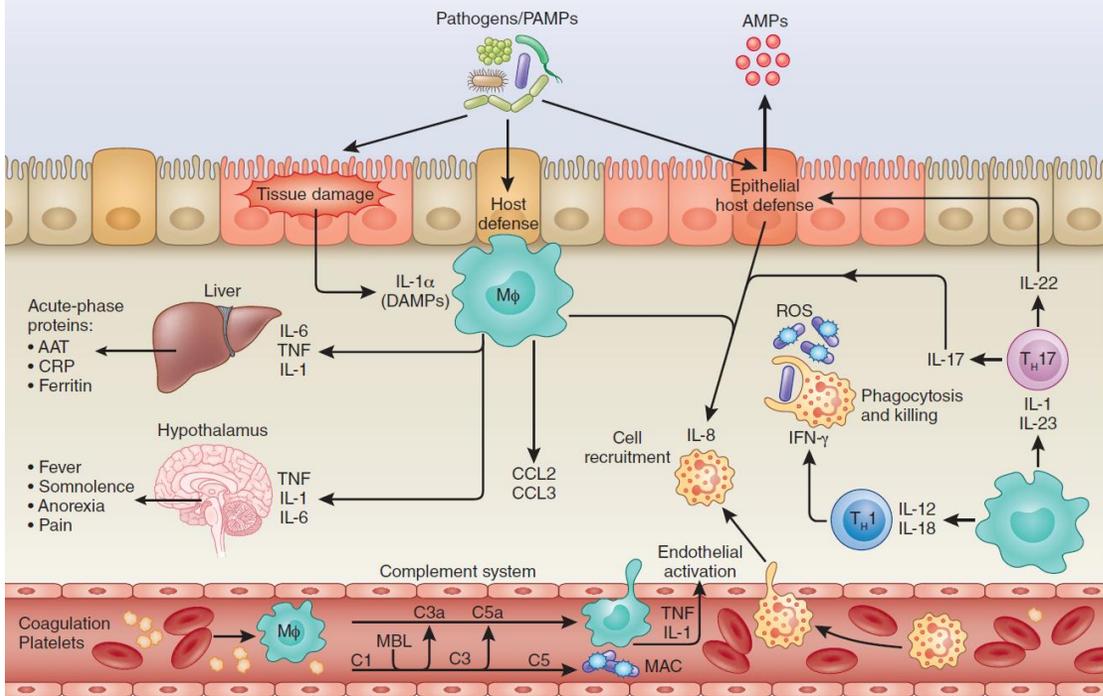


Table 2 | Selected clinical biological response modifiers used in clinical trials for severe sepsis or septic shock

Target	Class	Study type	Drug	Finding	Refs
Endocrine abnormalities	Corticosteroids	Meta-analysis	Corticosteroid	No or modest effect	173,174
	Vasopressors	Prospective RCT	Arginine vasopressin	No effect	175
Endotoxin	Monoclonal antibody	Prospective RCT	HA-1A	No effect	176,177
			E5	No effect	178
	Lipid emulsion	Prospective RCT	GR270773	No effect	178
TLR4	Monoclonal antibody	Prospective RCT	TAK-242	No effect	180,181
			Eritoran tetrasodium	No effect	182
CD14	Monoclonal antibody	Prospective RCT	IC14	Unclear	182
TNF	Monoclonal antibody	Prospective RCT	BAY 1351	No effect	183,184
			No effect		
IL-1	Receptor antagonist	Prospective RCT	Lenercept	No effect	124,185
			Etanercept	No effect	186
PAF	PAF antagonist	Prospective RCT	Anakinra	No effect	186
			TCV-309	No effect	187,188
Eicosanoids	NSAIDs	Prospective RCT	Lexipafant	No effect	187,188
			Ibuprofen	No effect	189
C5a	Monoclonal antibody	Prospective RCT	Varespladib	No effect	190
			CaCP29	Ongoing	49
Nitric oxide	L-N-methylarginine	Prospective RCT	546C88	Modest effect	191
			Reducing agents	Modest effect	192
Hypercoagulability or disseminated intravascular coagulation	Activated protein C concentrate	Prospective RCT	Methylene blue	Modest effect	192
			Drotrecogin alfa (activated)	Beneficial	141,193
			No effect		
			Tifacogin	No effect	194
			Antithrombin	No effect	195
			ALT-836	No effect	196
Others	Intravenous immunoglobulin	Meta-analysis	Heparin salt	Modest effect	197
			ART-123	Modest effect	198
			Intravenous immunoglobulin	No effect	123
			Selenium	No effect	199
			Deltibant	No effect	200
			N-acetylcysteine	No effect	201,202
Statins	Meta-analysis	Atorvastatin, simvastatin and rovasastatin	No effect	171	
			No effect		
Extracorporeal haemoperfusion	Prospective RCT	Adsorber EN500	No effect	203	

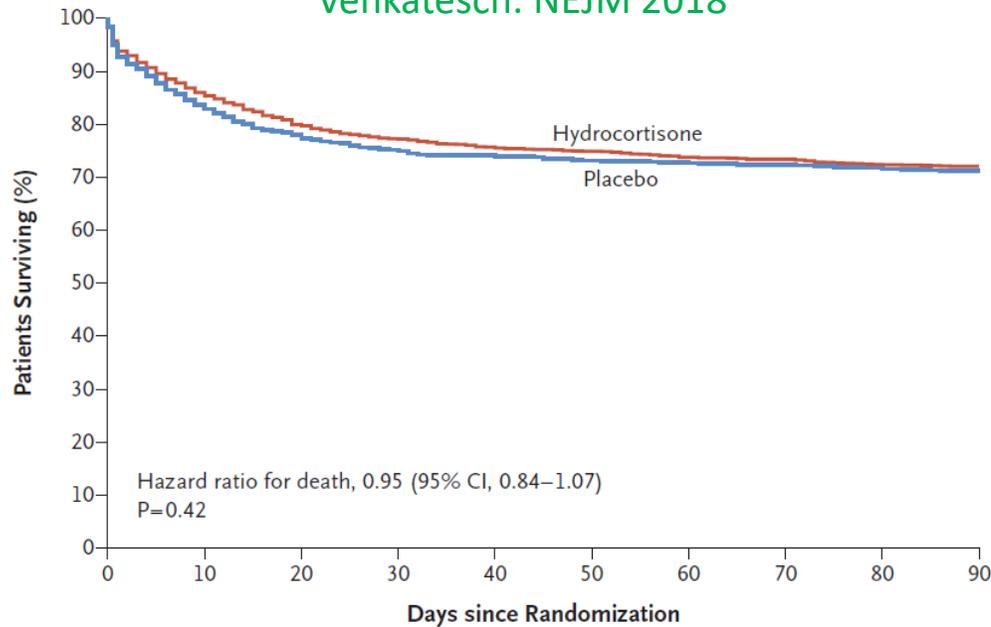
Plus de 150 essais (sepsis)
Thérapies +/- ciblées « anti-inflammatoires »
Résultats négatifs

Netea. Nat Immunol 2017
Hotchkiss Nat Rev Dis Prim 2016

Corticoïdes au cours du choc septique

ADRENAL study

Venkatesch. NEJM 2018

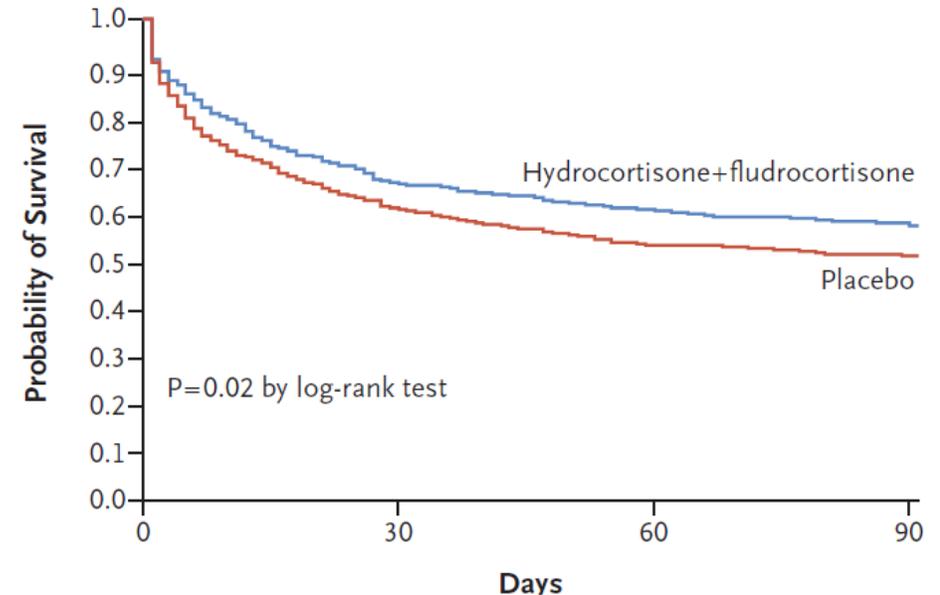


Mortalité J90 = 28% (HC) 29% (PCB)
Résolution + rapide du choc
↳ durée ICU

Pneumonies = 35%

APROCCHSS study

Annane. NEJM 2018



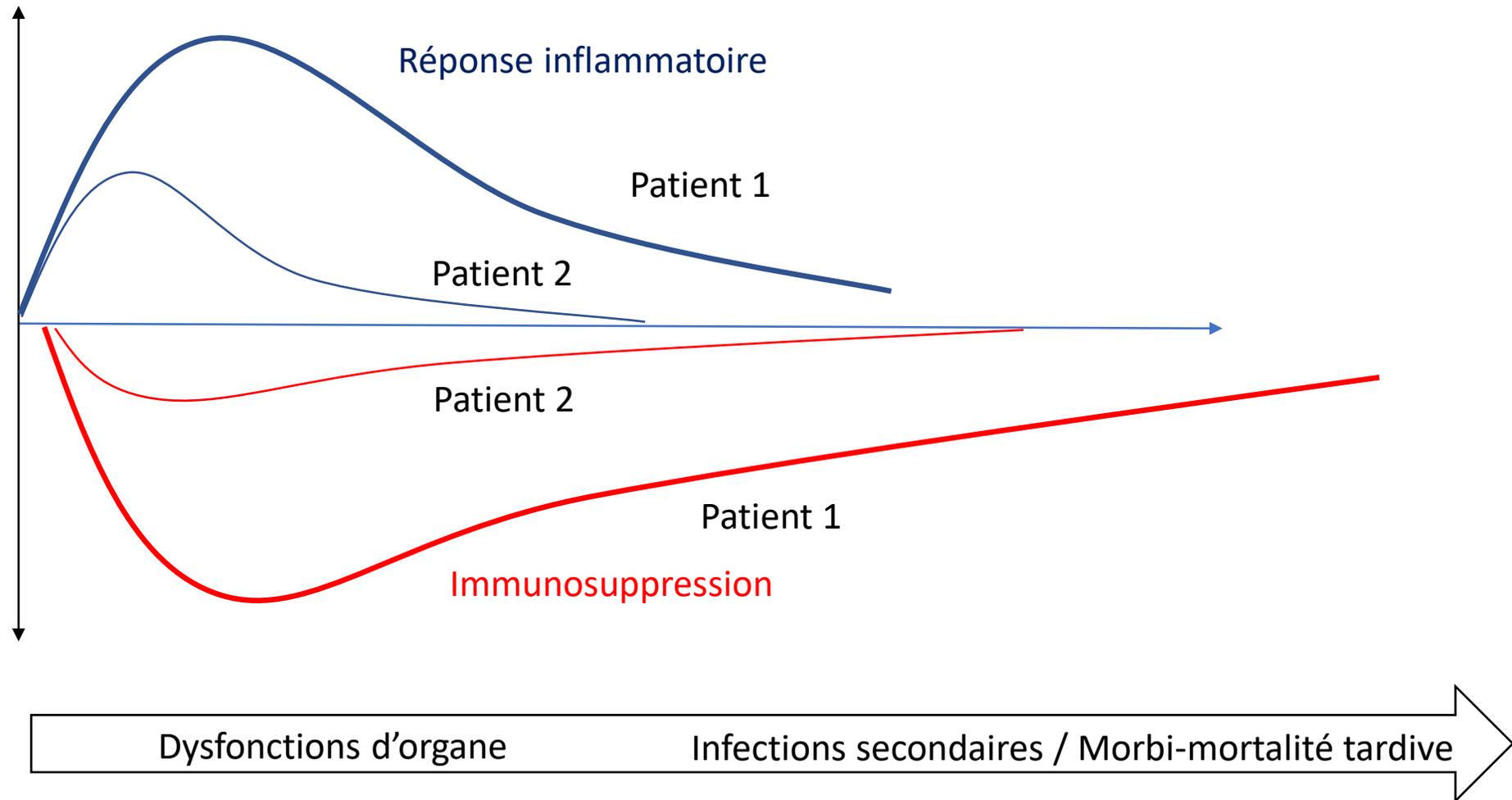
Mortalité J90 = 43% (HC+FC) 49% (PCB)

Effet de la Fludrocortisone? Peu probable
Pneumonies = 59%
Patients plus graves

Comment expliquer les difficultés à trouver des thérapies adjuvantes aux anti-infectieux?

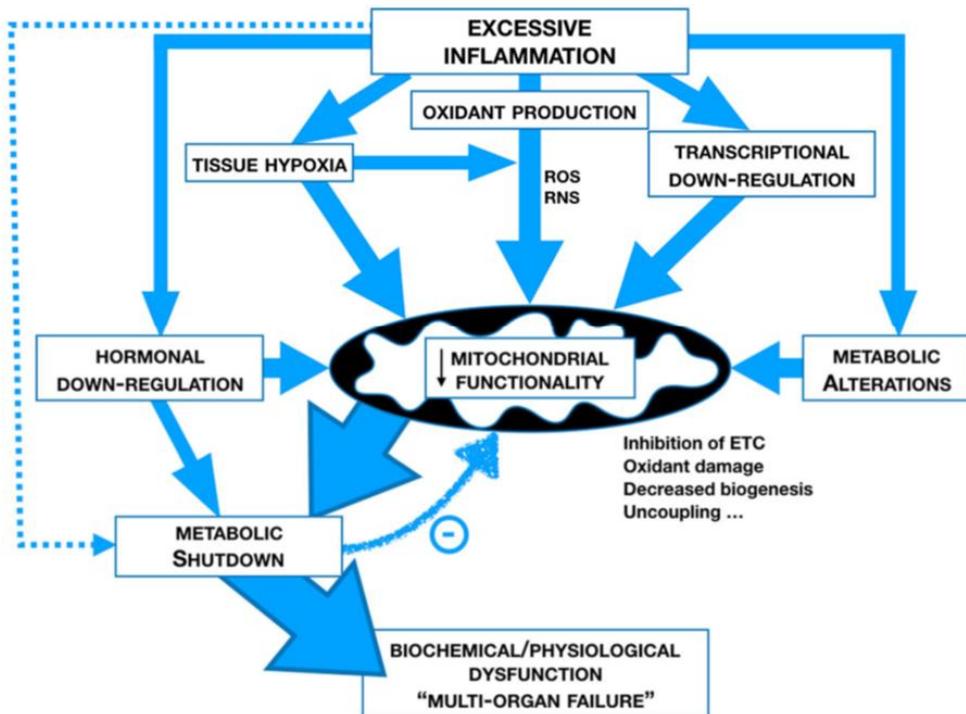
2- Inflammation et anti-inflammation sont concomitantes

... l'intensité de la réponse inflammatoire conditionne l'intensité de la réponse anti-inflammatoire



3- Il existe une reprogrammation métabolique de l'ensemble des cellules (d'organe, immunitaires...)

Critical illness and flat batteries



Stress oxydatif intense
= toxique pour les cellules

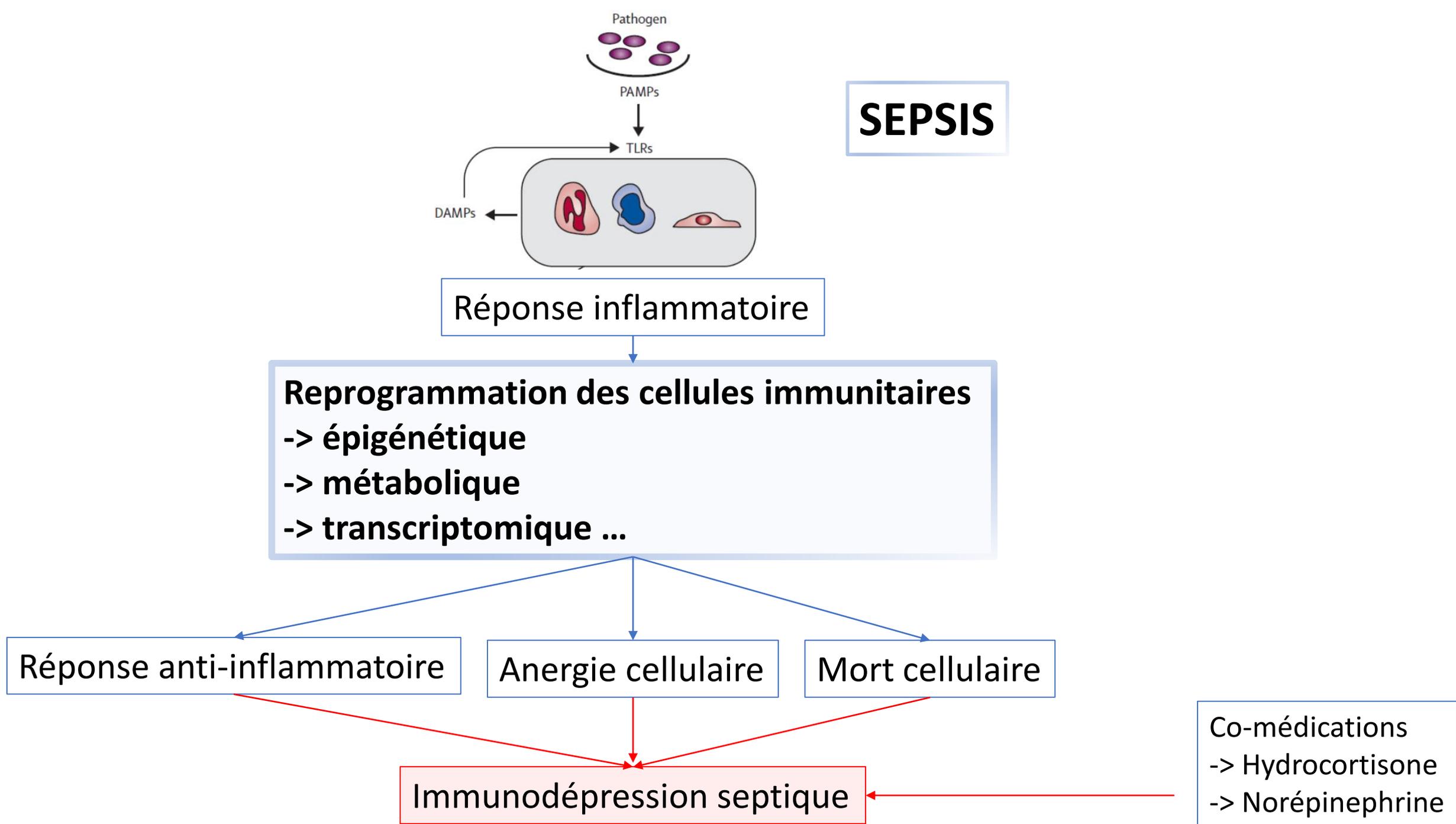
↓
Hibernation cellulaire

↘ activité mitochondriale
↘ du métabolisme



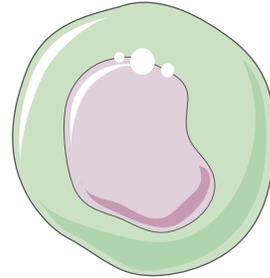
Protège les cellules
de la mort
(le temps de l'orage..)

↘ Fonction cellulaires
Dysfonction d'organes
Dysfonctions immunitaires

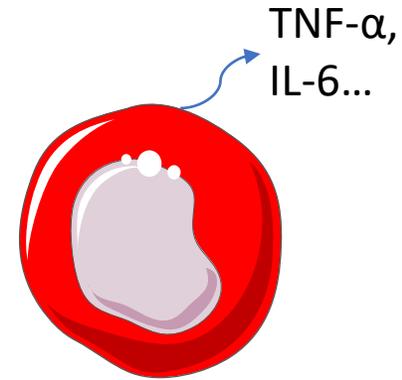


Reprogrammation métabolique des cellules immunitaires

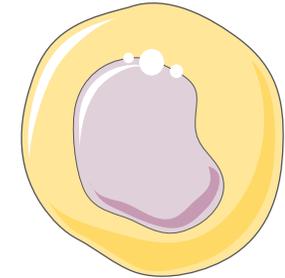
MONOCYTE



Etat basal



Activation Inflammatoire



Tolérance

**Phosphorylation
Oxydative**

++++

Production lente d'ATP
1 glucose -> 36 ATP

-

+/-

Glycolyse anaérobie

-

++++
Production rapide d'ATP
1 glucose -> 2 ATP + lactate

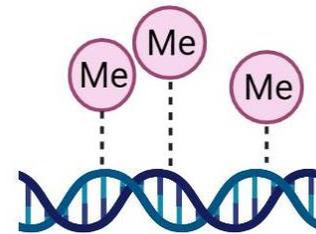
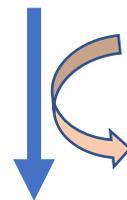
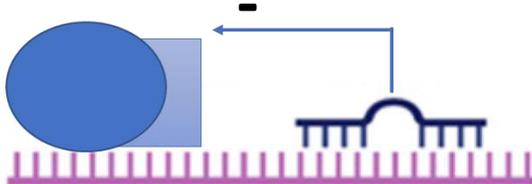
+/-

Régulation épigénétique et post-transcriptionnelle

ACTIVATION TRANSCRIPTIONNELLE

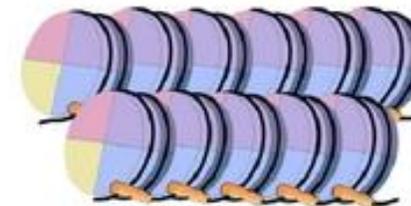
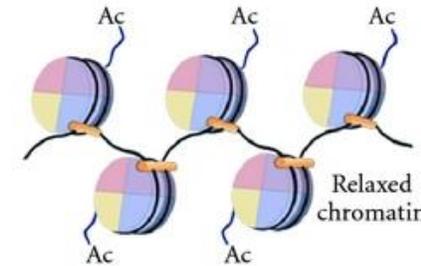
↗ NFκB...

RNA non codants
-> miRNA

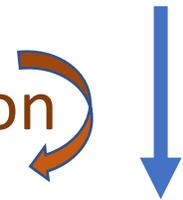


DNA methylation

Méthylation



Déacétylation

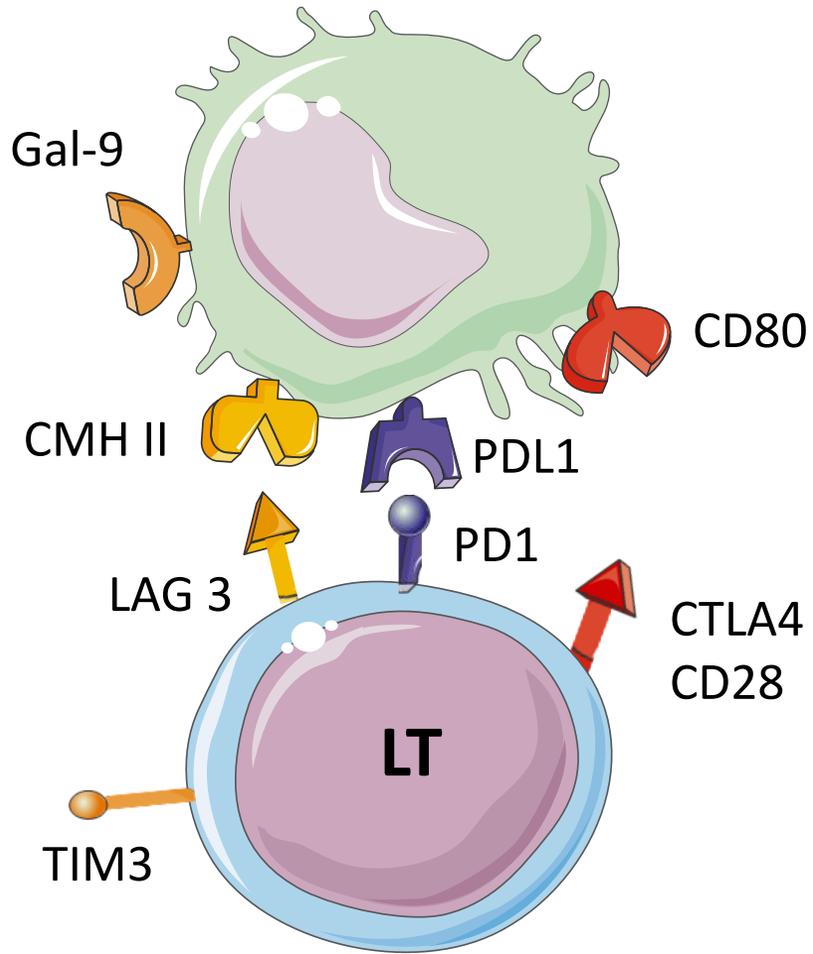


PROT

REPRESSION TRANSCRIPTIONNELLE

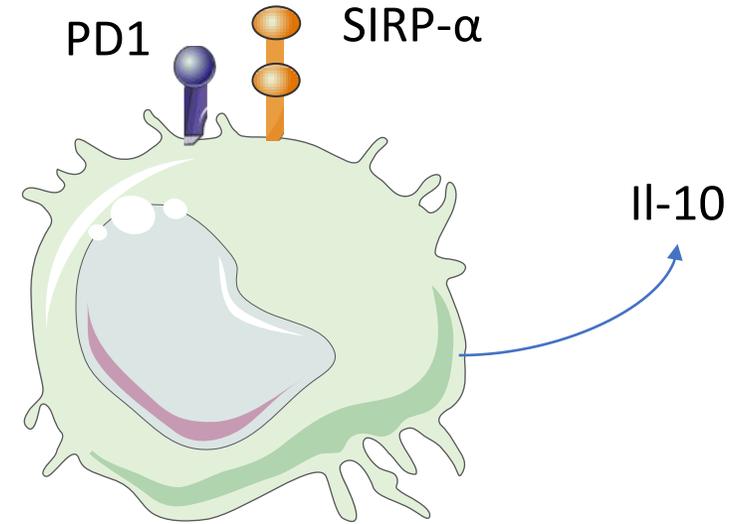
↘ NFκB...

Cellule présentatrice d'Ag



« Exhausted » Lymphocyte T

Apoptose
Anergie (\searrow IL-2, IFN- γ , prolifération...)



« Exhausted » myeloid cells

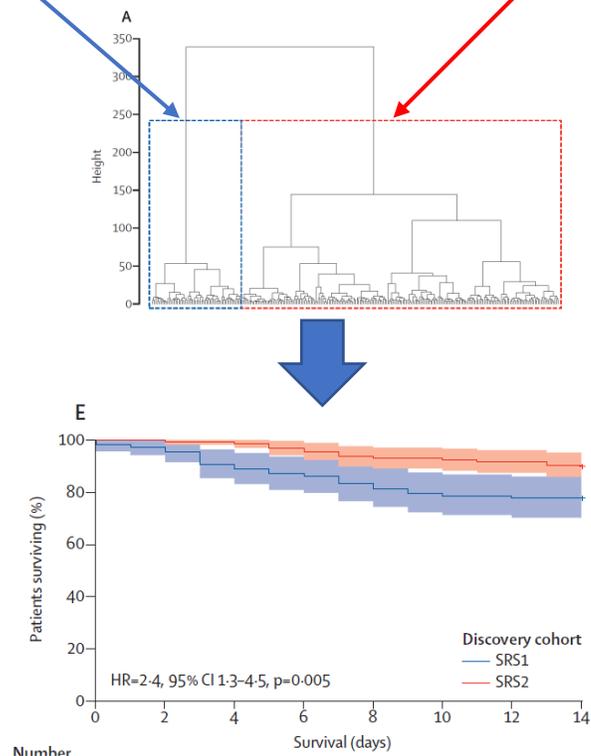
\searrow chemotactisme, phagocytose, burst oxydatif
 \searrow expression CMH II

4- Des patients, des réponses...: comment appréhender l'hétérogénéité?

1. Approche transcriptomique

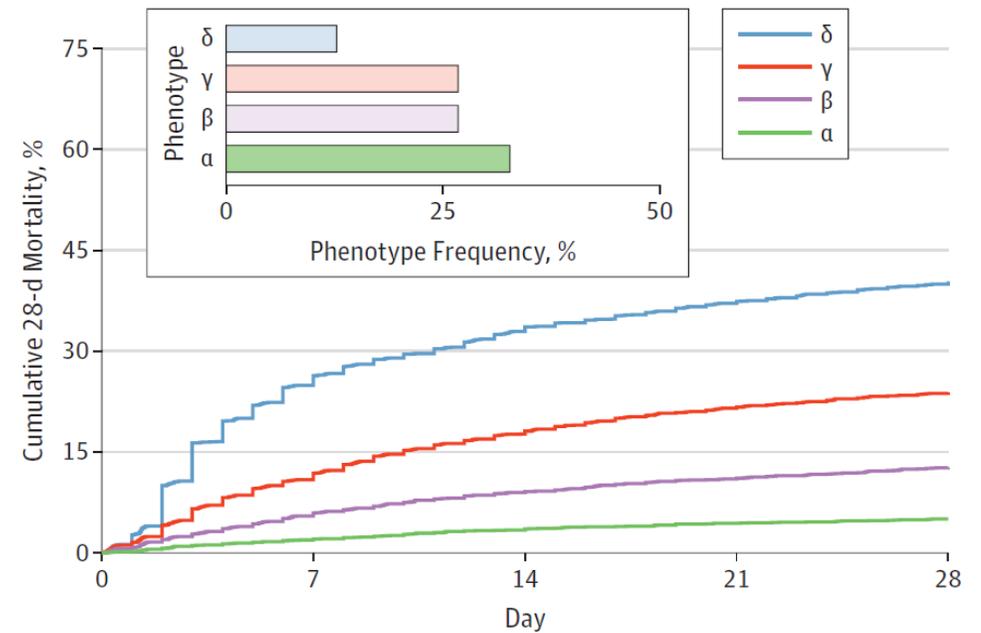
SRS1=Endotype hypoinflammatoire

SRS2=Endotype hyperinflammatoire



2. Classification en 4 endotypes basés sur des variables cliniques (T° , FC, SaO₂...) et biologiques (CRP, Leuco, Creat, ASAT...)

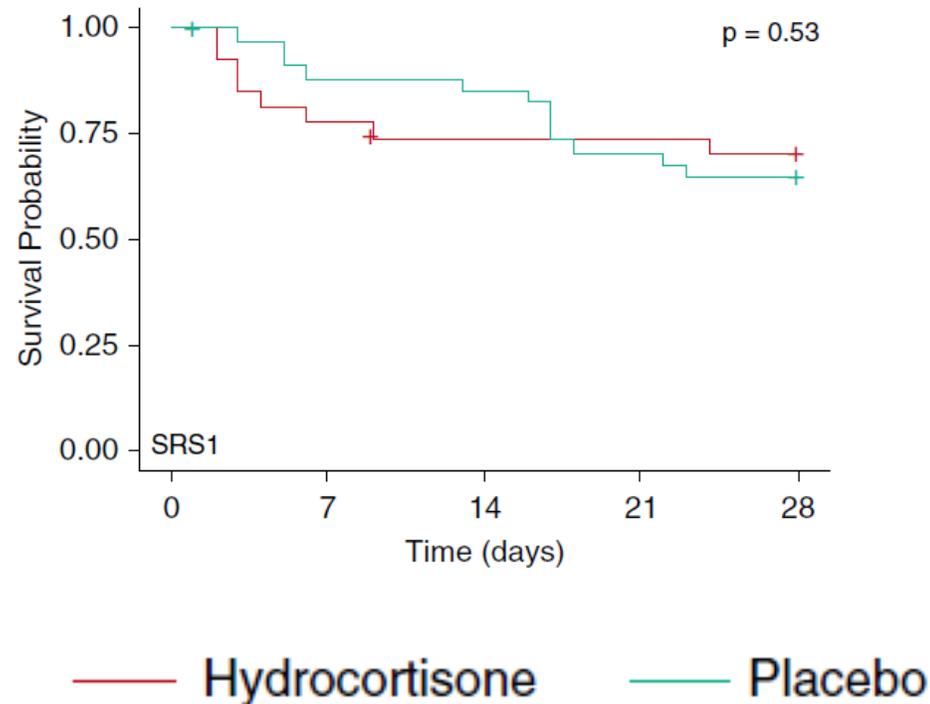
A SENECA derivation cohort (n = 16 652)^a



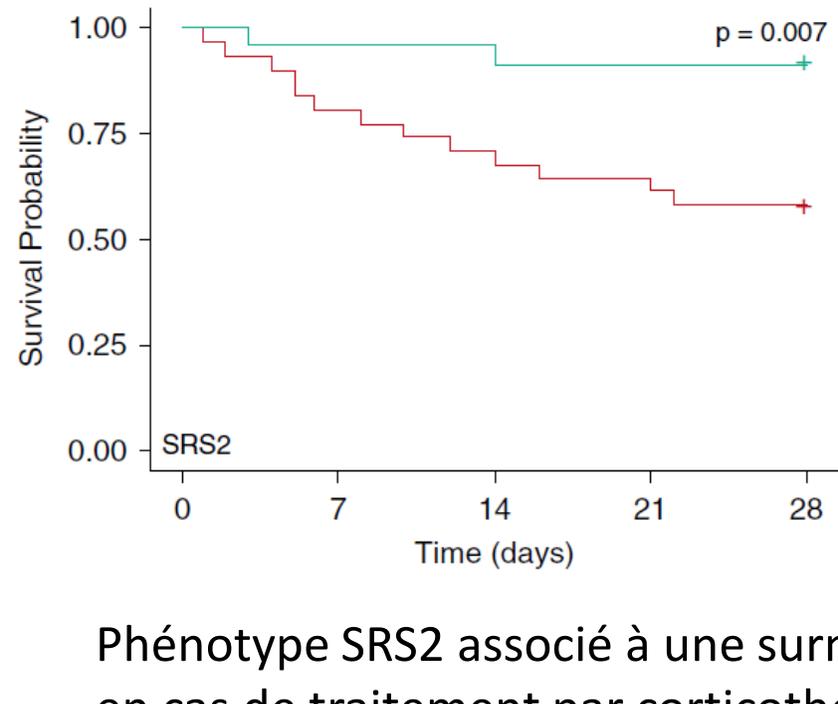
Pour quel intérêt? Mieux prédire la réponse aux immunomodulateurs?

Analyse posthoc Essai thérapeutique VANISH
Randomisation hydrocortisone vs placebo

SRS1 = endotype hypo-inflammatoire



SRS2 = endotype hyper-inflammatoire

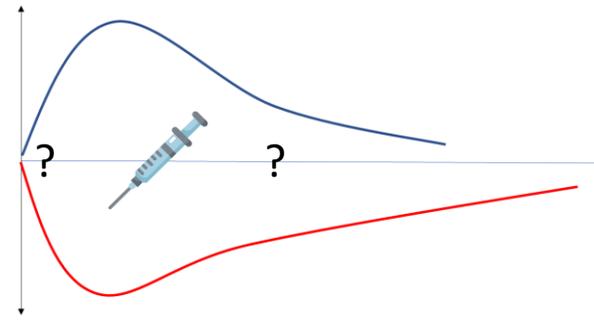


Phénotype SRS2 associé à une surmortalité
en cas de traitement par corticothérapie

Perspectives thérapeutiques

Nouvelles cibles? Vers une médecine de précision?

Nouvelles cibles?



Immuno-modulation

- Inhibiteurs sélectifs
- Protéines recombinantes

Métabolisme

- Modulateurs de l'homéostasie mitochondriale

Epigénétique

- HDACi (Inhibiteur histone déacétylase)
- DNMTi (Inhibiteur DNA méthyltransferase)

Médecine régénérative

- Cellules souches mésenchymateuses stromales

Restaurer l'immunosuppression post-septique par une action ciblée

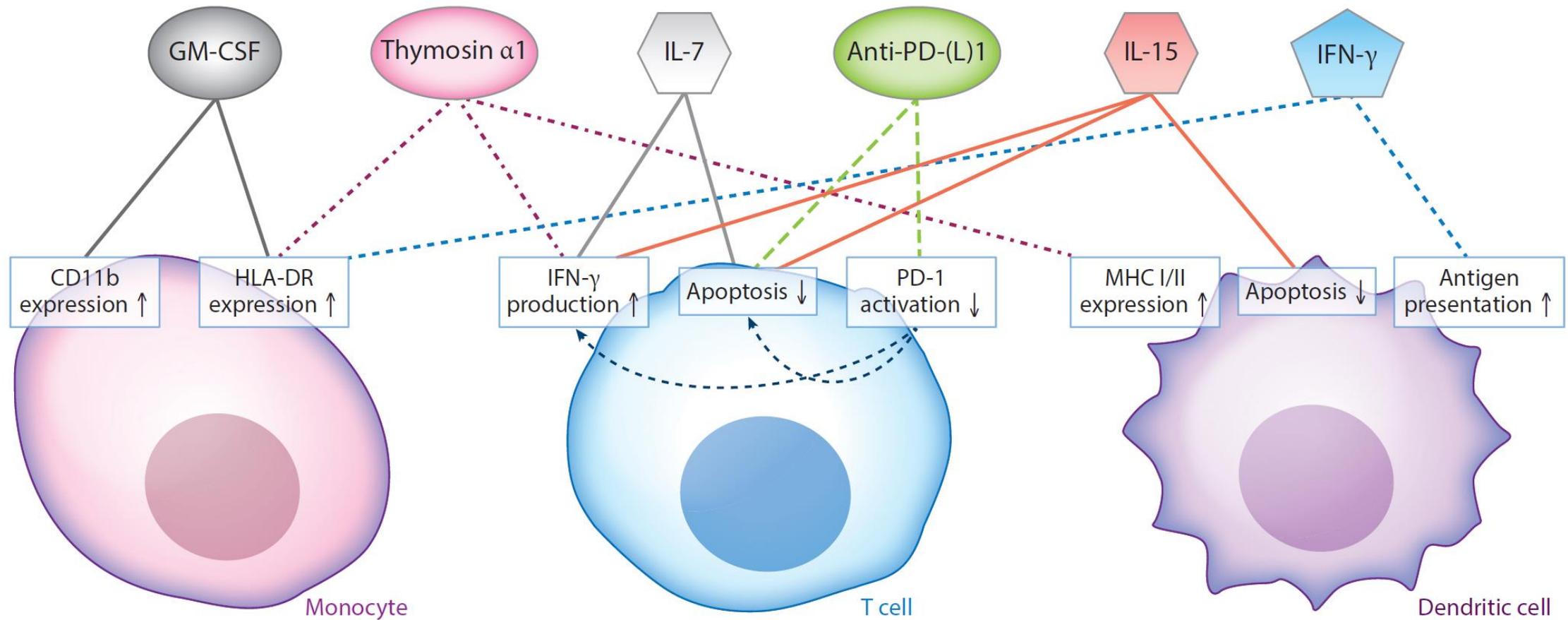
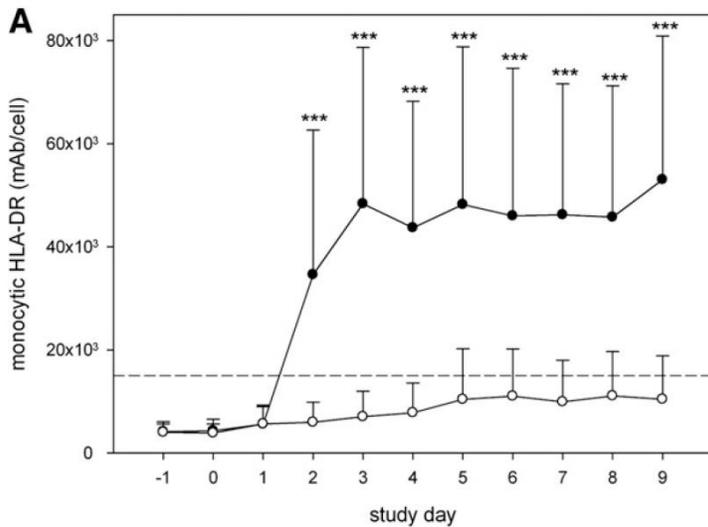


Figure 2

Preuves de concept (efficacité biologique)

GM-CSF, phase II

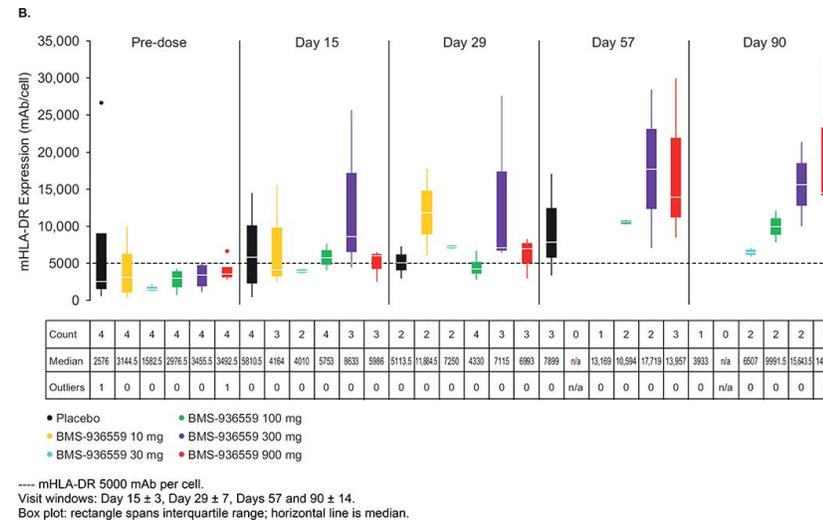
Restaure les marqueurs de compétence monocytaire (HLA-DR, production TNF...)



Meisel. AJRCCM 2009

Anti PD-L1, phase Ib

↗ lymphocytes T CD3+
↗ expression HLA-DR

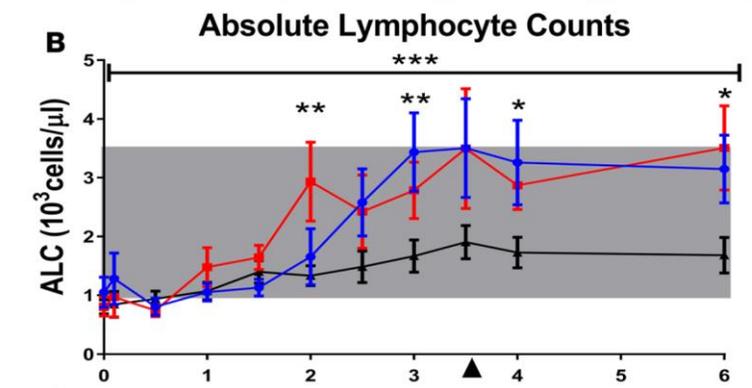
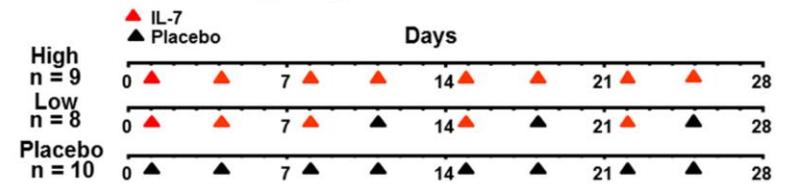


Hotchkiss. CCM 2019

IL-7, phase IIb

↗ lymphocytes

A Dosing Regimen: CYT107 vs. Placebo



Francois B. JCI Insight 2018

G-CSF, GM-CSF: efficacité clinique ?

↘ complications infectieuses
Pas de bénéfice sur la survie

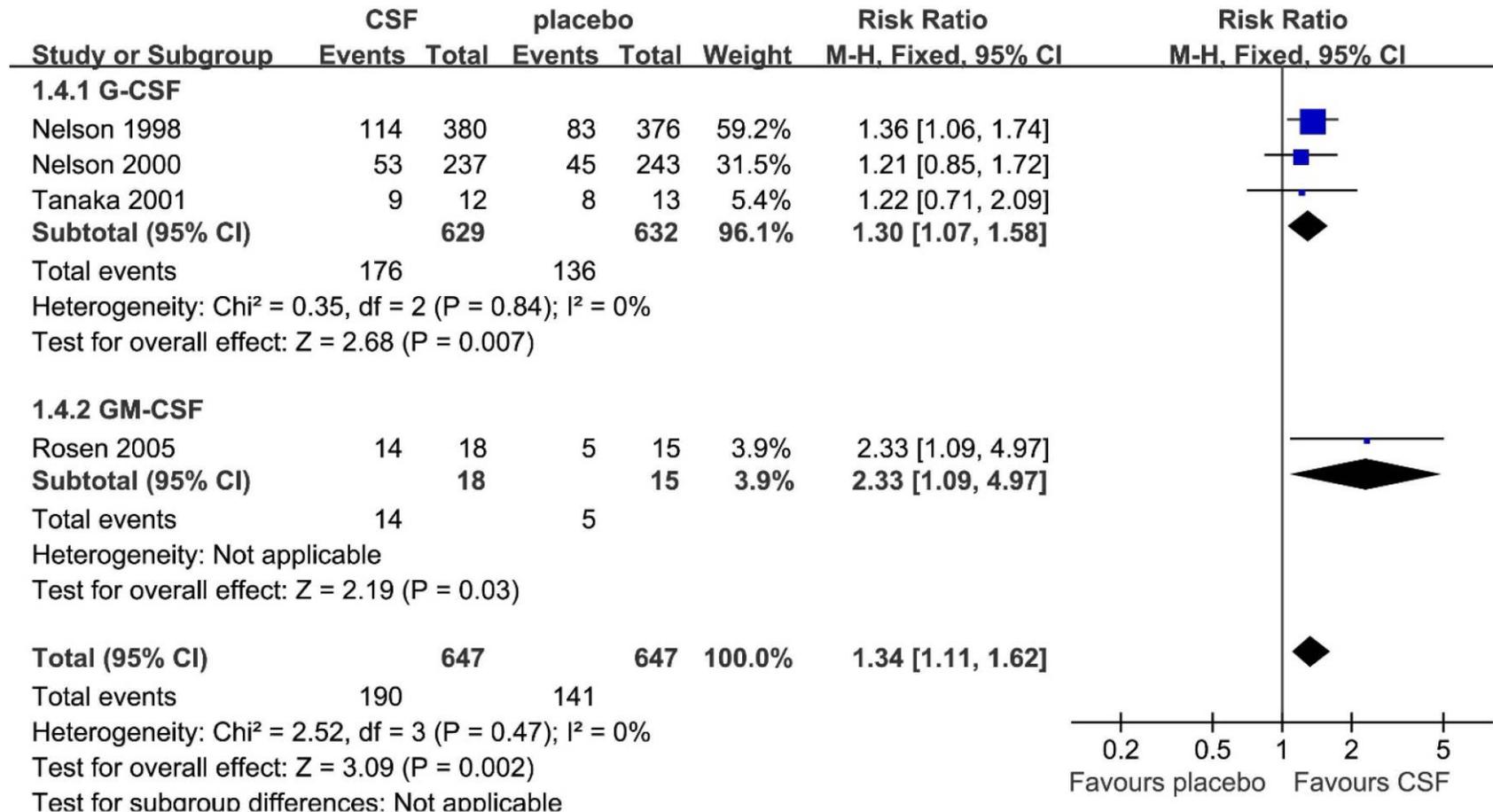


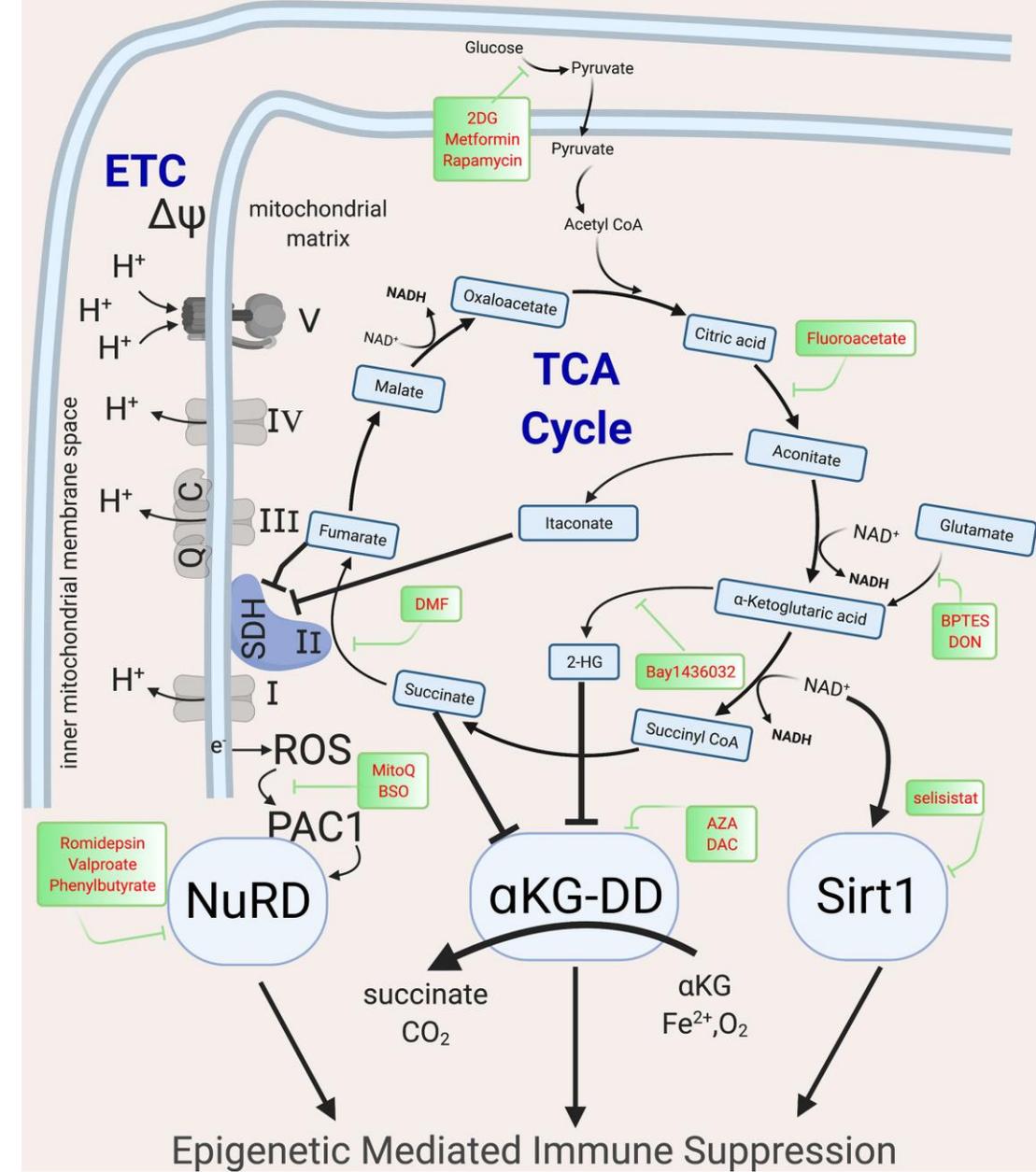
Figure 5 Reversal rate from infection of G-CSF or GM-CSF therapy versus placebo. Fixed-effect model of risk ratio (95% confidence interval) of reversal rate from infection associated with G-CSF or GM-CSF therapy compared with placebo.

En attente des résultats de plus larges essais...

- Essai GRID (NCT02361528)
 - **GM-CSF** (Sargramostim), RCT phase III (n=166) (en attente résultats)
- Essai PROVIDE (NCT03332225)
 - **rIFN- γ** , RCT phase II (n=36)
- Essai TESTS (NCT02867267)
 - **Thymosin alpha 1**, phase III (n=1106)

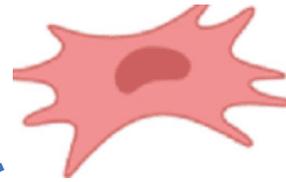
Moduler le métabolisme ... l'épigénétique...

- Preuves efficacité:
 - in-vitro + modèles animaux
- **IFN- γ**
 - Corrige le phénotype de tolérance monocytaire
 - Cheng et al. Nat Immunol 2016
- **Inhibition de la mitophagie**
 - ↗ activation myéloïde
 - Thomas et al, J Clin Invest 2020
- **HDACi** (Inhibiteur histone déacétylase)
- **DNMTi** (Inhibiteur DNA methyltransferase)



Cellules souches mésenchymateuses stromales: multi-effets, plasticité

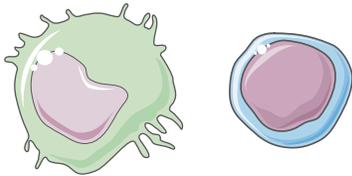
CSMs issues du cordon foetal, de la graisse, ou de la moelle



Microvésicules
miRNA
Molécules anti-apoptotiques

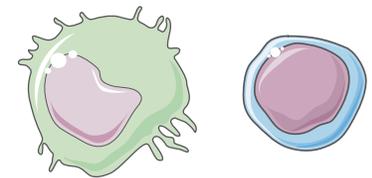


Reprogrammation immunitaire

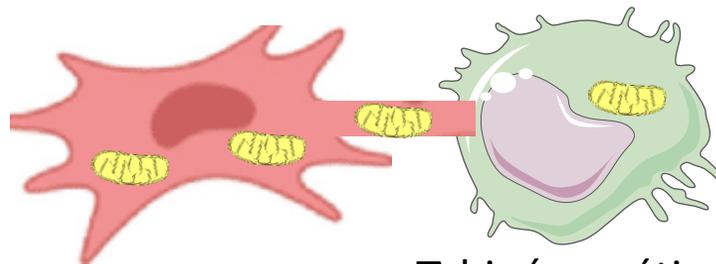


↘ inflammation
↗ phagocytose

-> Reprogrammation épigénétique
-> Anti-apoptotique



-> Reprogrammation métabolique
transfert de mitochondries...



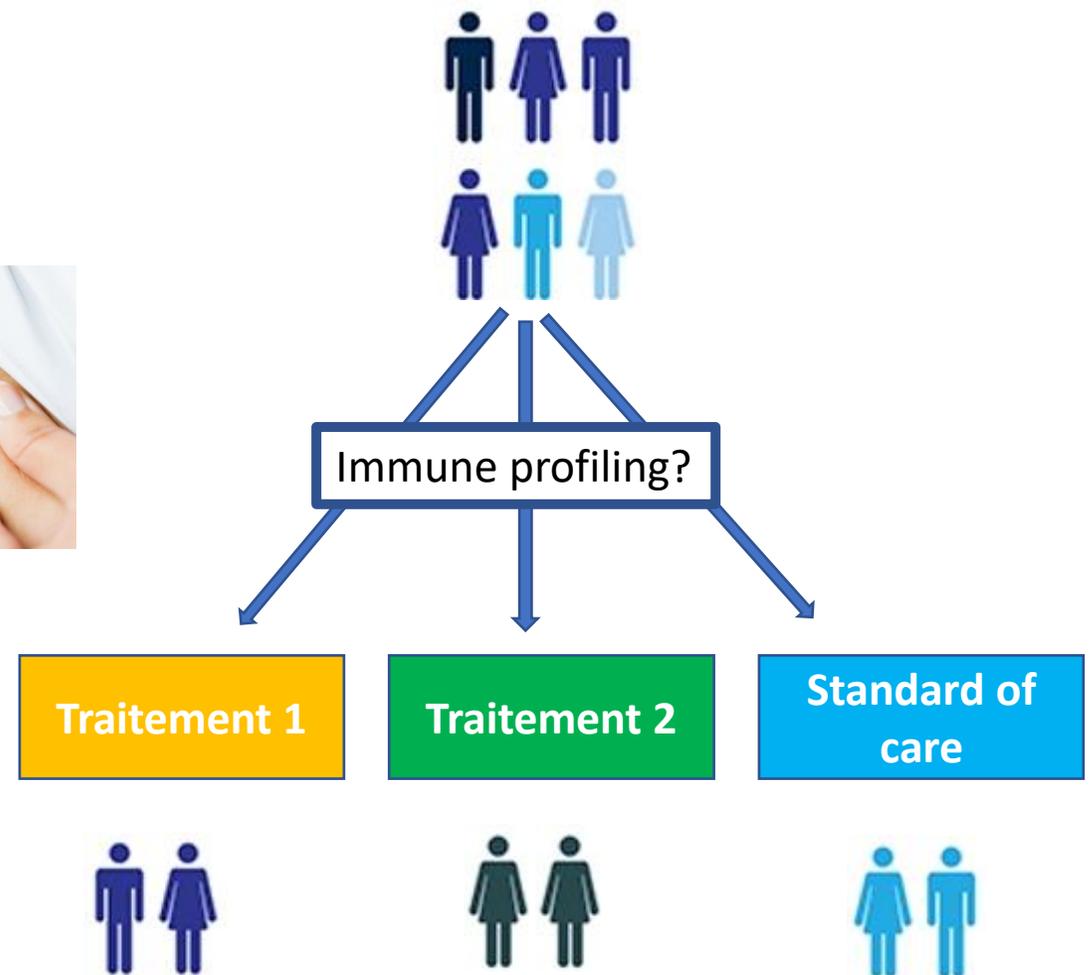
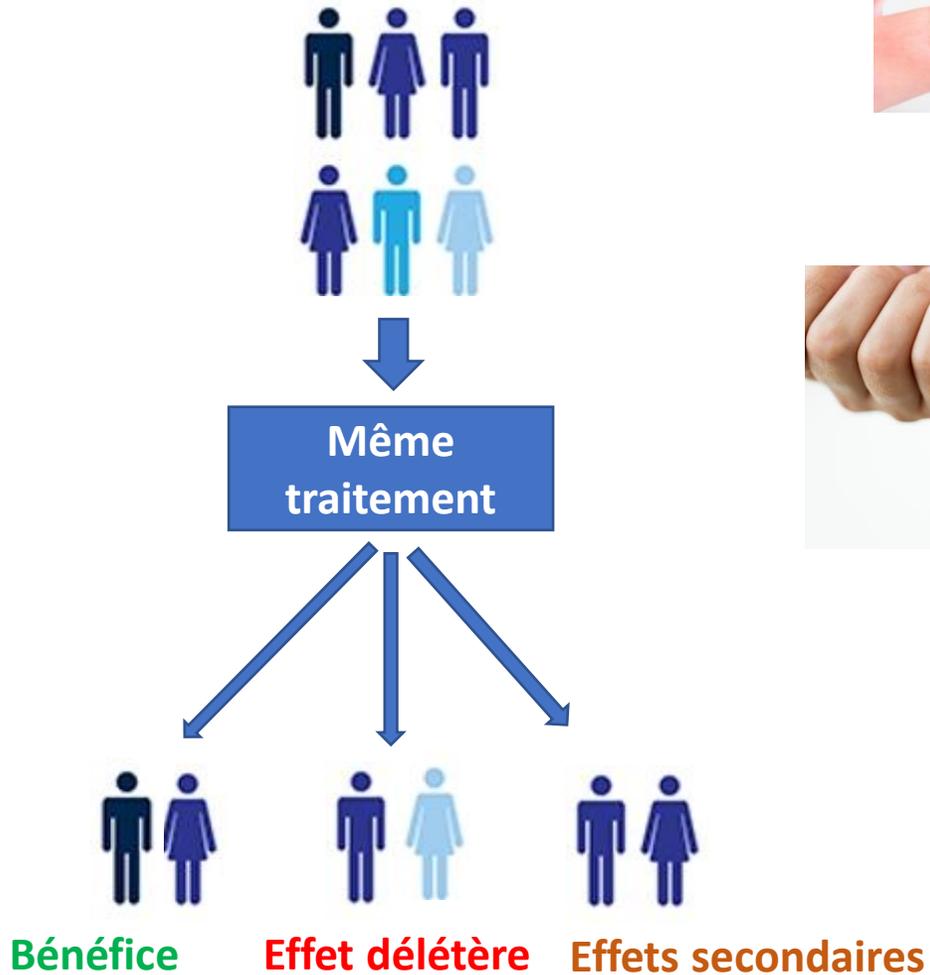
↗ bioénergétique
↗ fonction

Vers une médecine personnalisée?

Sans la médecine personnalisée



Avec une médecine personnalisée



Precision medicine to guide immunotherapy: ongoing trials

- ImmunoSep trial (Kotsaki A. et al BMJ open 2022)
 - Sepsis + stratification selon des biomarqueurs
 - Syndrome d'activation macrophagique -> anti-IL1 R (Anakinra)
 - Biomarqueurs d'immunoparalysie ->recombinant INF- γ
- Rapid Recognition of Corticosteroid Resistant or Sensitive Sepsis (RECORDS) (Fleuriet J. BMJ Open)
 - Essai contrôlé randomisé multicentrique à allocation cachée, et à bras multiples
 - Hydrocort + Fludrocort vs. placebo
 - Dosage endocan + GILZ expression: influence la réponse aux corticoïdes?
 - N = 1800

Take-home message

- Une relation hôte-pathogène complexe
- « Hyper et hypo-inflammation » septiques sont concomitantes
- Dysfonctions d'organes et dysfonctions immunitaires
 - <-> Schutdown bioénergétique « transitoire »
- Vers une médecine plus personnalisée?
 - Thérapie ciblée?
 - Guidée par des biomarqueurs?
 - Manipulation du métabolisme?

Je vous remercie pour votre attention