

Immunodépression et sepsis: de l'actualité physiopathologique aux perspectives thérapeutiques

Mathieu Blot

Département de Maladies Infectieuses, CHU Dijon

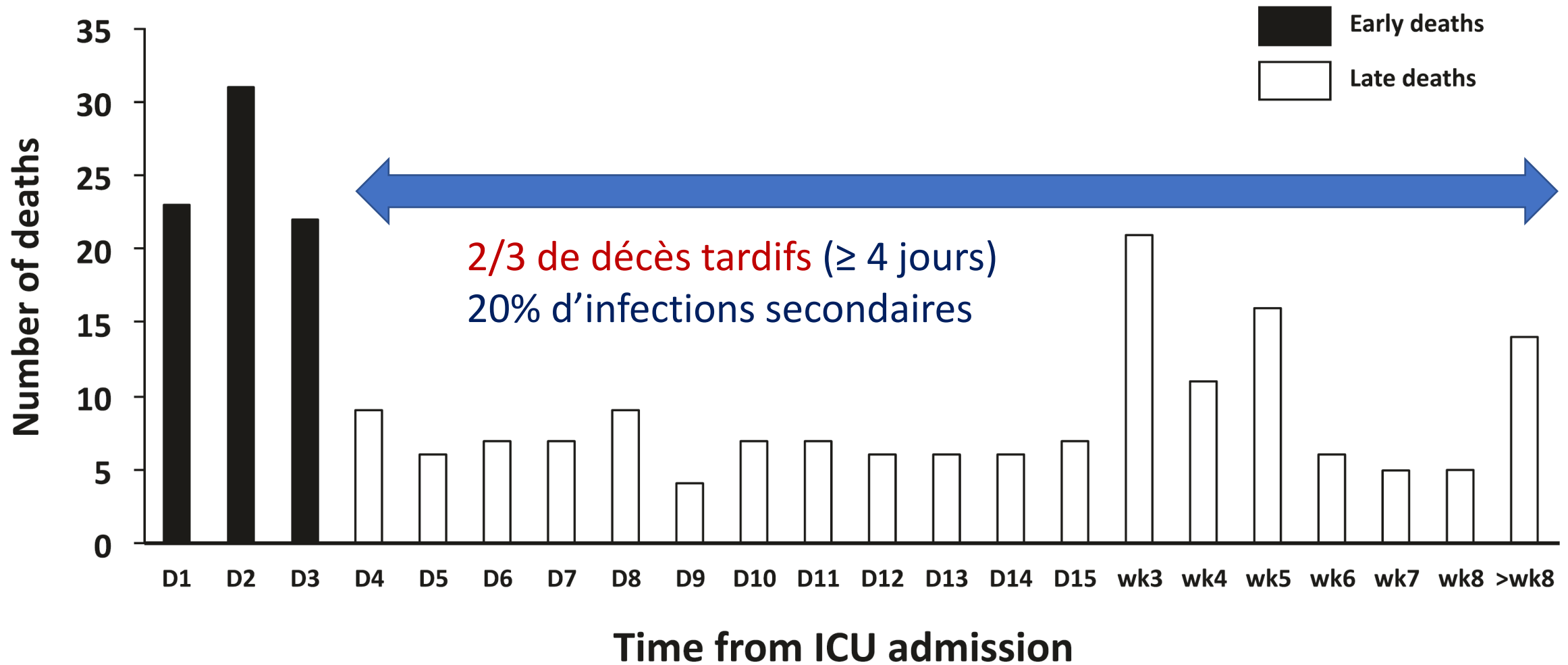
Equipe Lipness, INSERM UMR 1231

Le 13 janvier 2023, Paris

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%

Mortalité liée aux chocs septiques



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

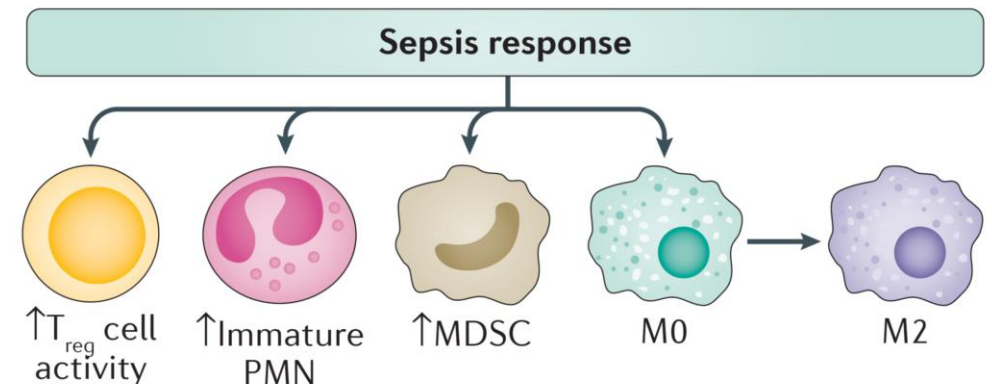
Des patients « immunodéprimés » par le sepsis: les preuves biologiques...

Altérations lymphoïdes

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

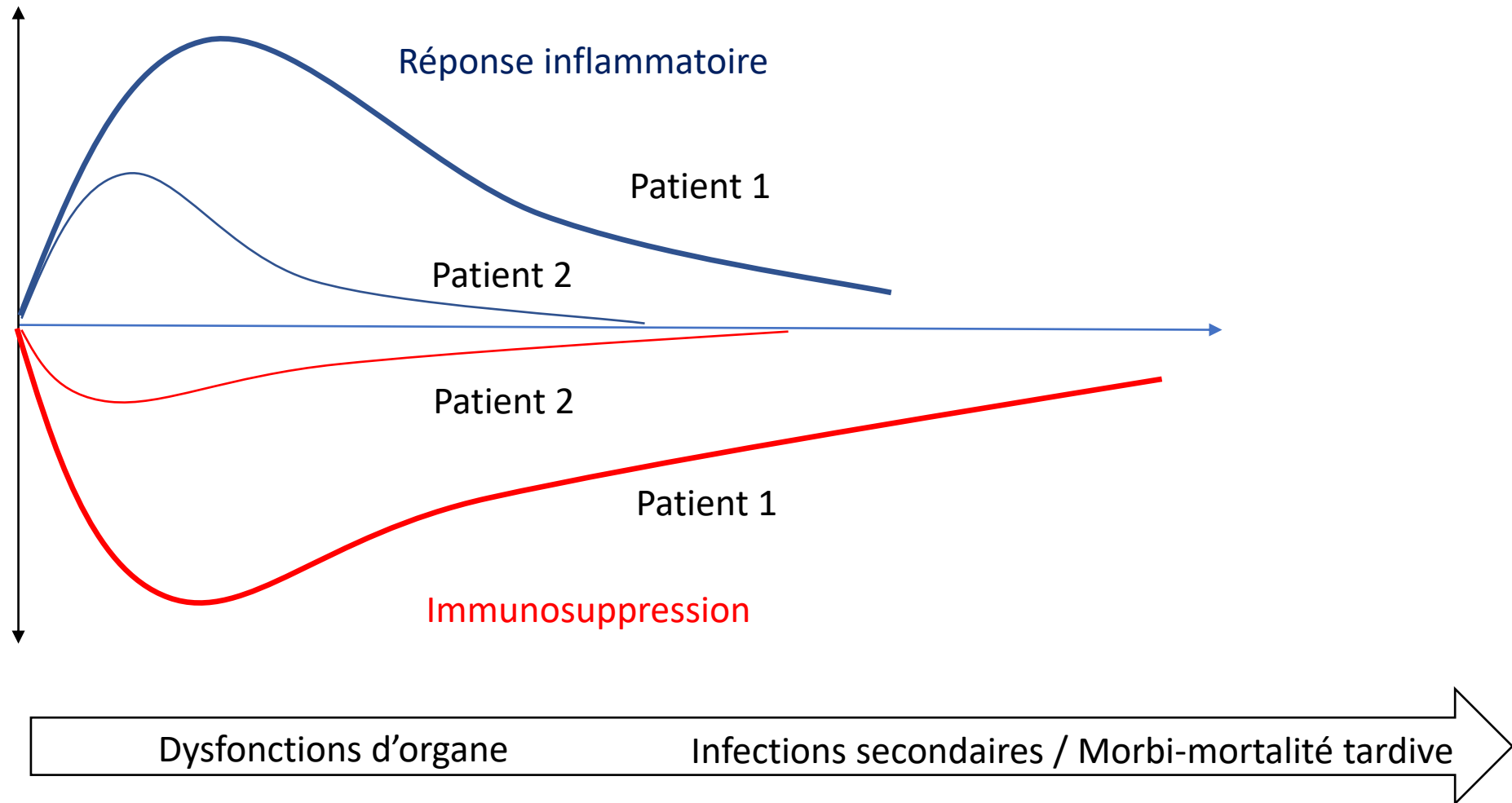
Altérations myéloïdes

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

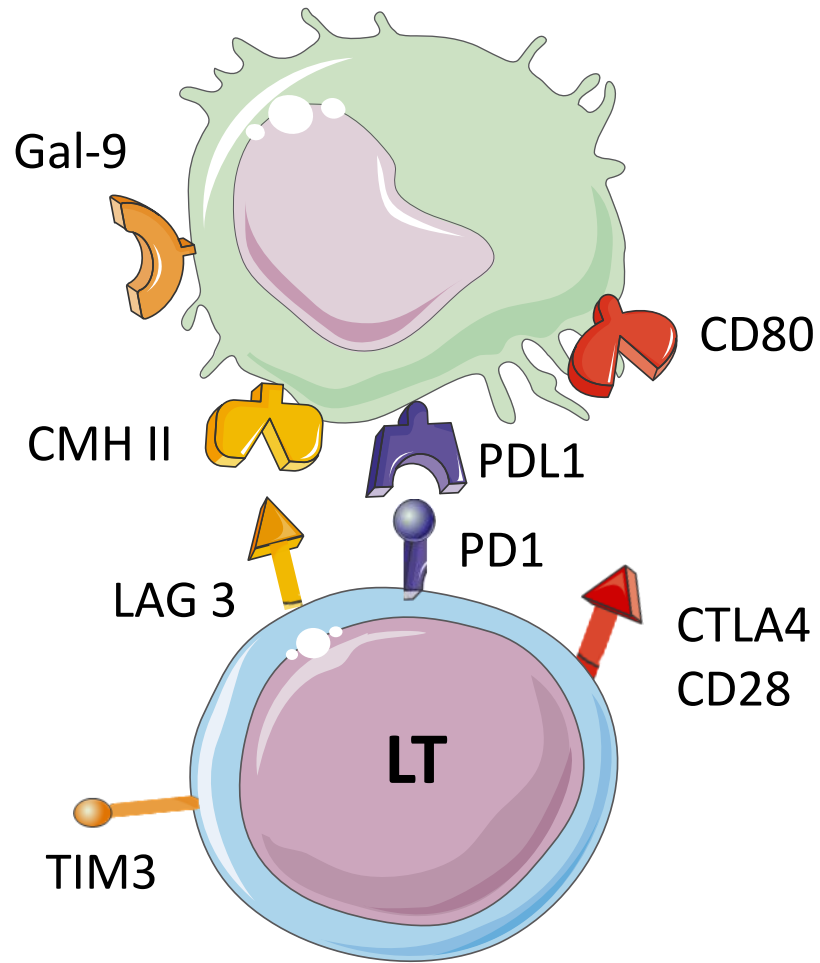


Inflammation et anti-inflammation sont concomitantes

...à l'admission d'un patient pour sepsis

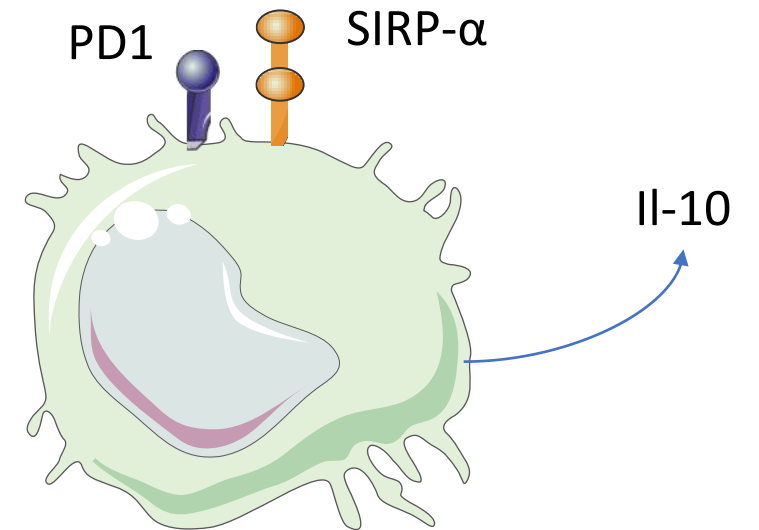


Cellule présentatrice d'Ag



« Exhausted » Lymphocyte T

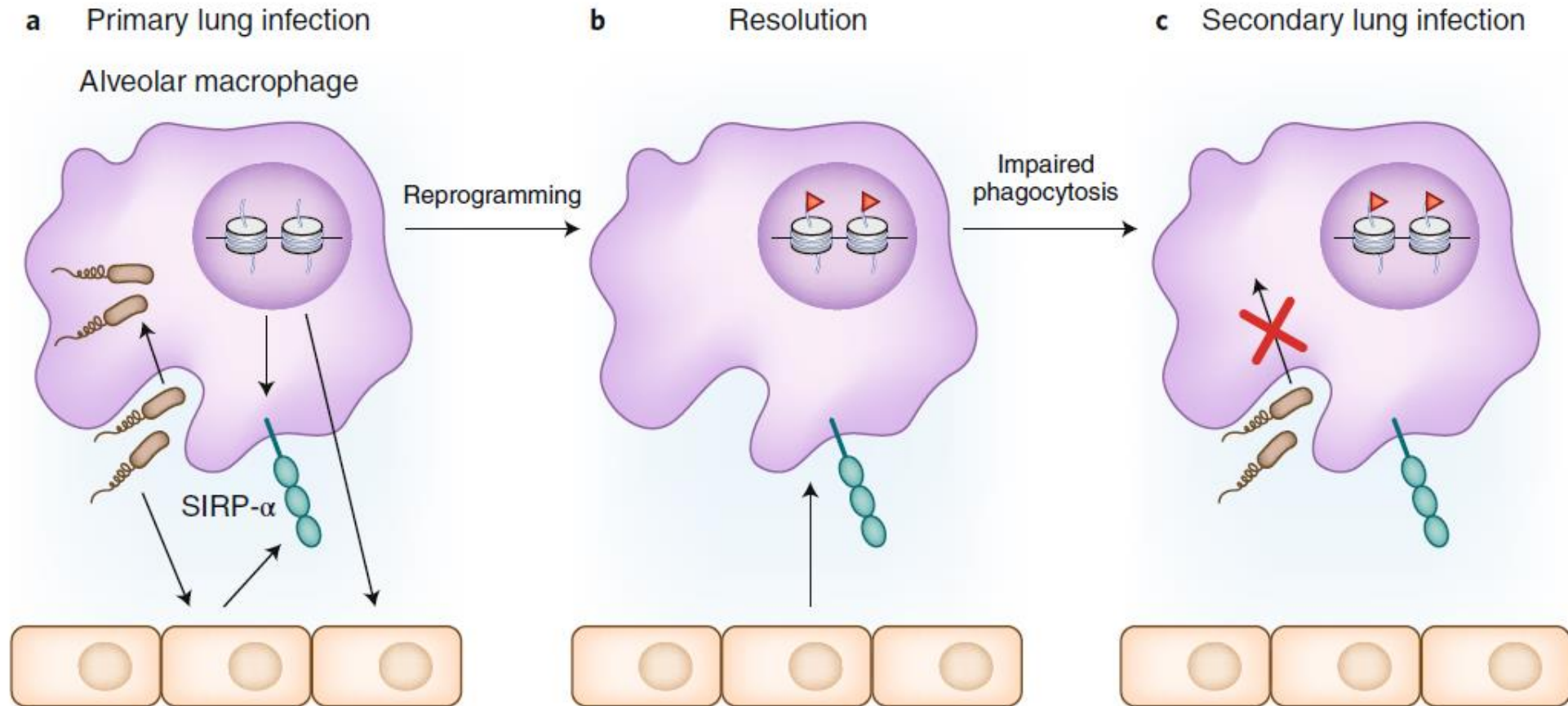
Apoptose
Anergie ($\searrow$ IL-2, IFN- γ , prolifération...)

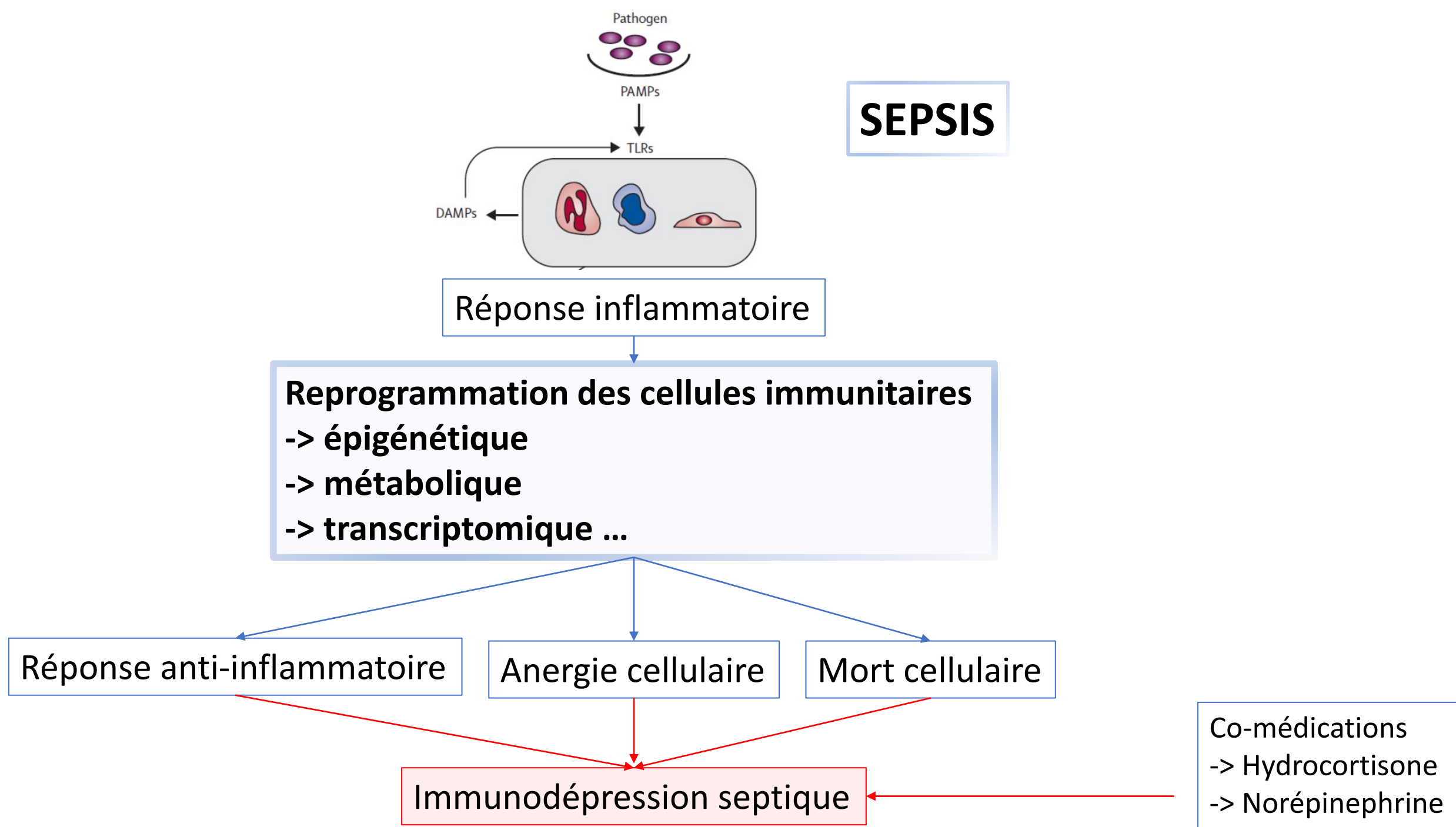


« Exhausted » myeloid cells

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

SIRP- α instructs alveolar macrophages to stop eating after pneumonia



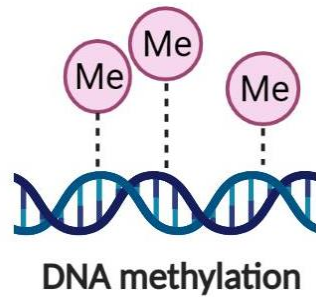
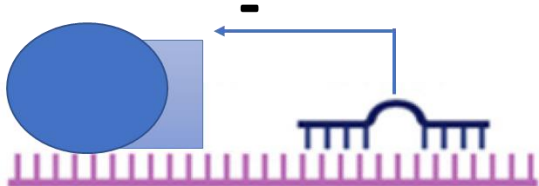


Régulation épigénétique et post-transcriptionnelle

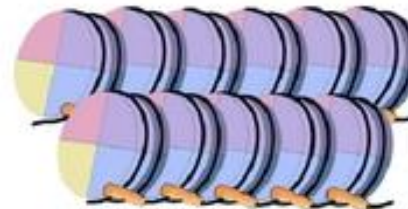
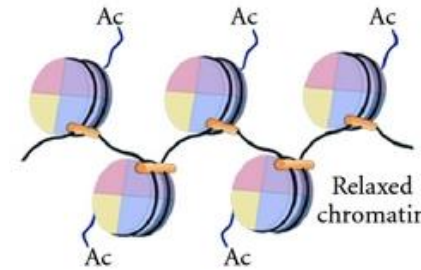
ACTIVATION TRANSCRIPTIONNELLE

↗ NFκB...

RNA non codants
-> miRNA



Méthylation



Déacétylation

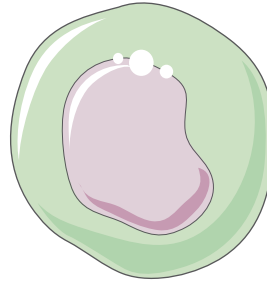


REPRESSION TRANSCRIPTIONNELLE

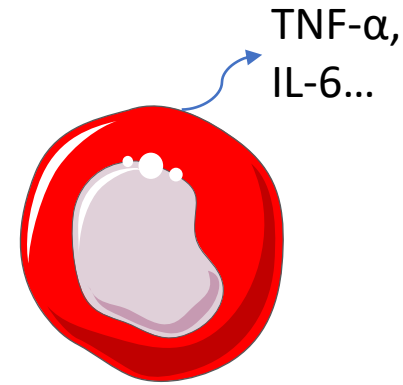
↘ NFκB...

Reprogrammation métabolique

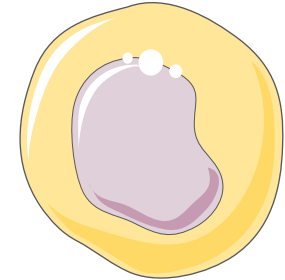
MONOCYTE



Etat basal



Activation Inflammatoire



Tolérance

Phosphorylation Oxydative

++++

Production lente d'ATP
1 glucose -> 36 ATP

-

+/-

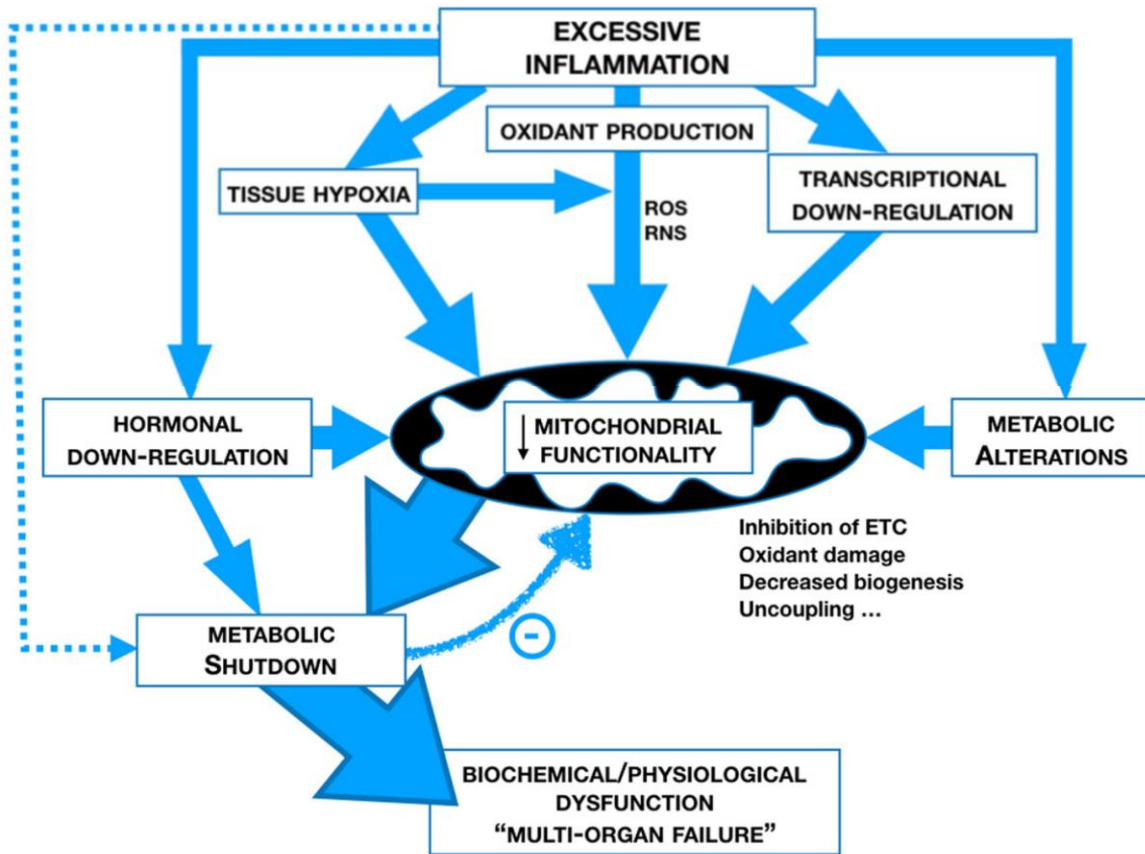
Glycolyse anaérobie

-

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

+/-

Critical illness and flat batteries



Situation de stress oxydatif intense (Ex: sepsis)



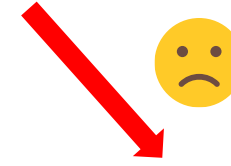
Hibernation cellulaire

↘ activité mitochondriale

↘ du métabolisme

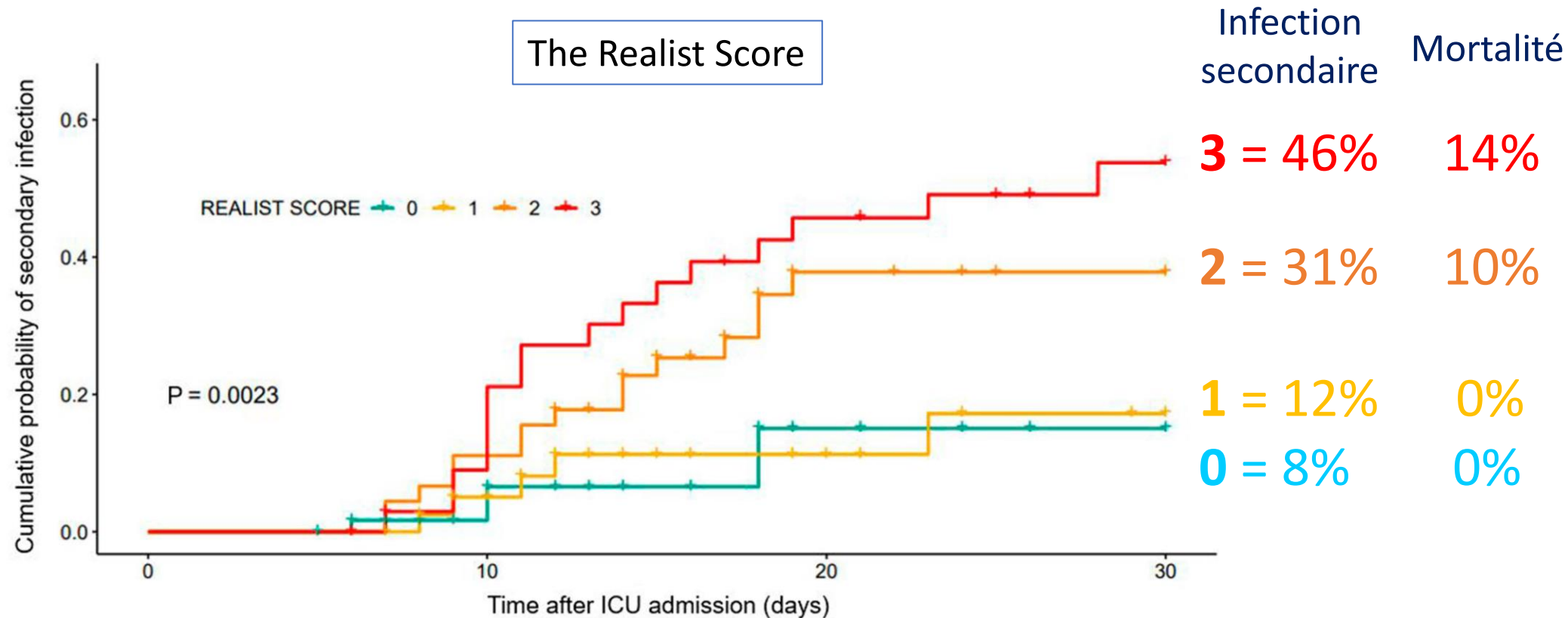


Protège les cellules
de la mort
(le temps de l'orage..)

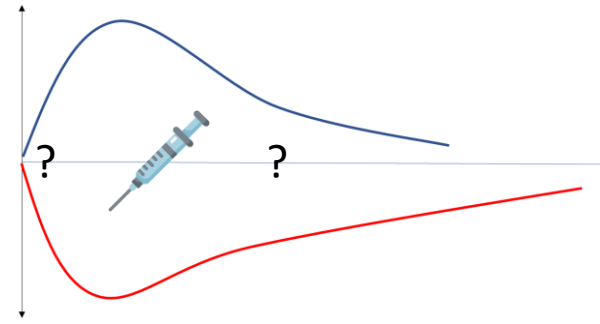


↘ Fonction cellulaires
Dysfonction d'organes
Dysfonctions immunitaires

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



Quelles pistes thérapeutiques? Quel timing?



Inflammation Anti-inflammation

- Inhibiteurs sélectifs
- Protéines recombinantes

Métabolisme

- Modulateurs de l'homéostasie mitochondriale

Epigénétique

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

Médecine régénérative

- Cellules souches mésenchymateuses stromales

Action immunitaire ciblée

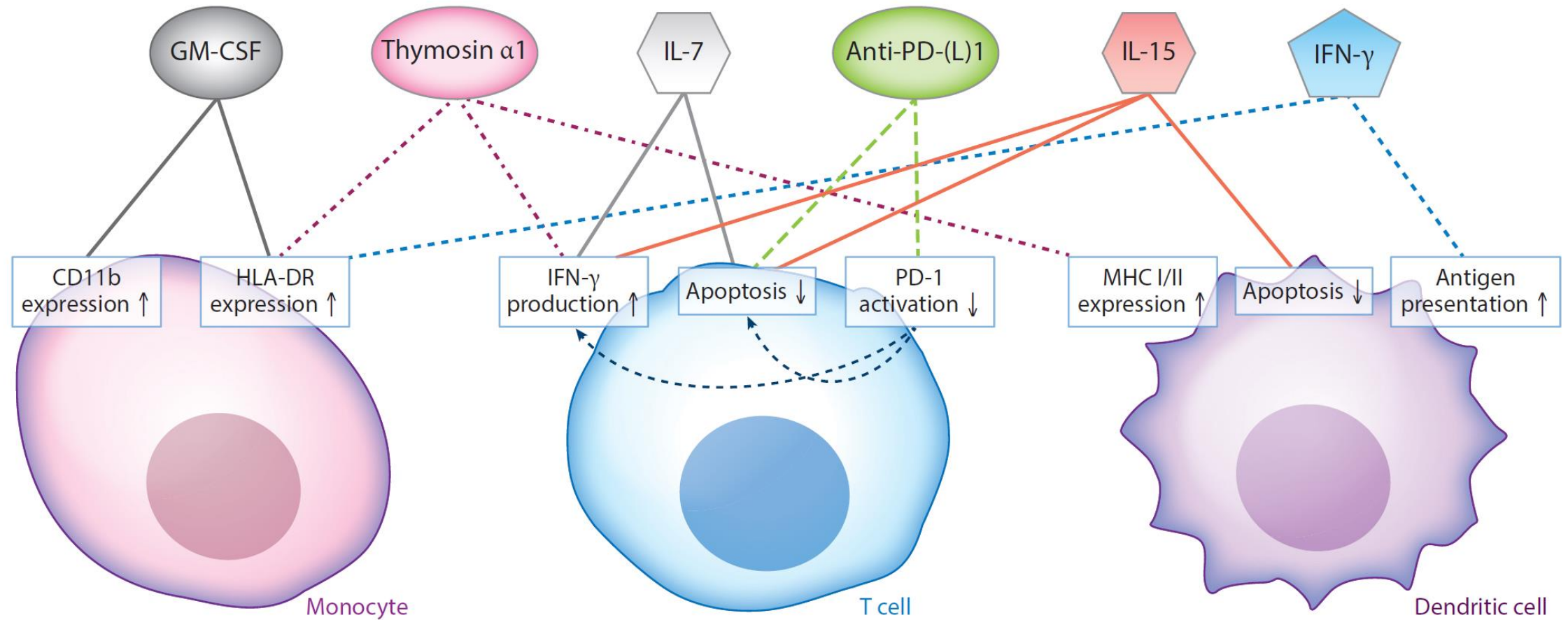
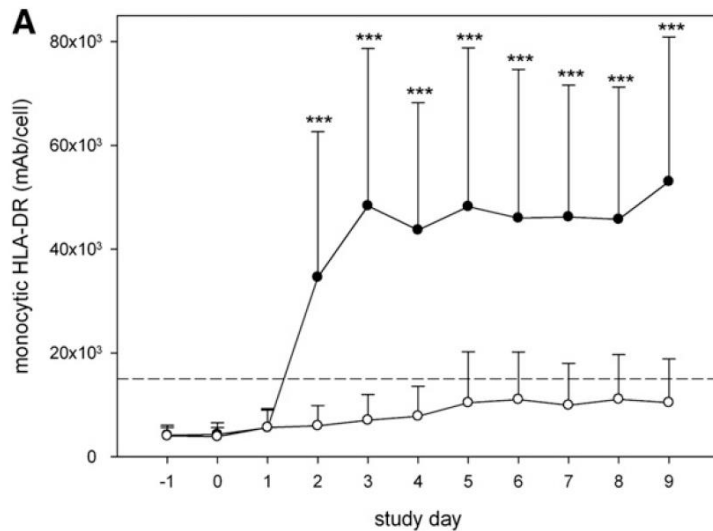


Figure 2

Preuves de concept (efficacité biologique)

GM-CSF, phase II

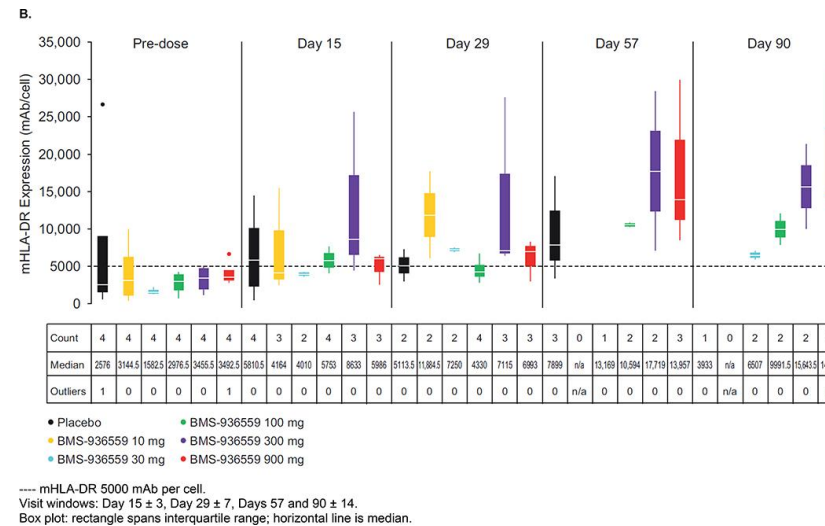
Restaure les marqueurs de compétence monocytaire (HLA-DR, production TNF...)



Meisel. AJRCCM 2009

Anti PD-L1, phase Ib

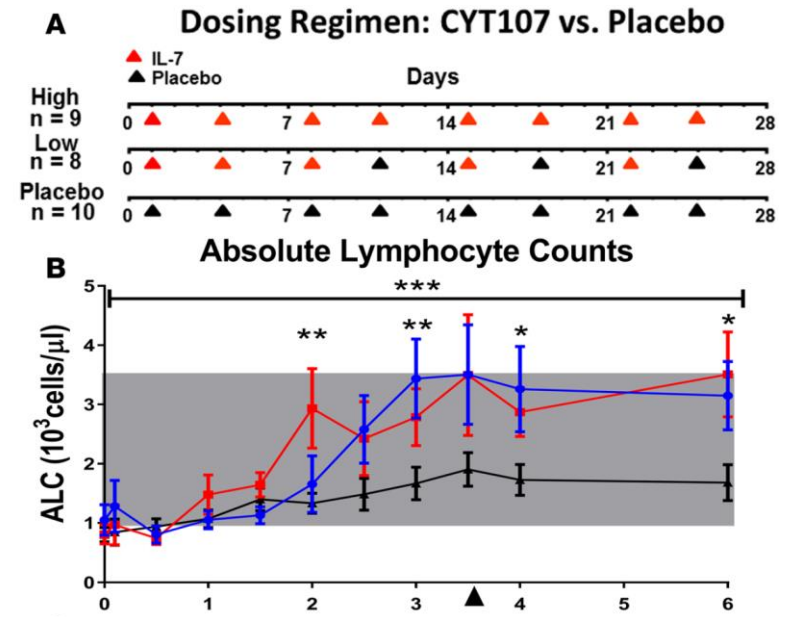
↗ lymphocytes T CD3+
↗ expression HLA-DR



Hotchkiss. CCM 2019

IL-7, phase IIb

↗ lymphocytes

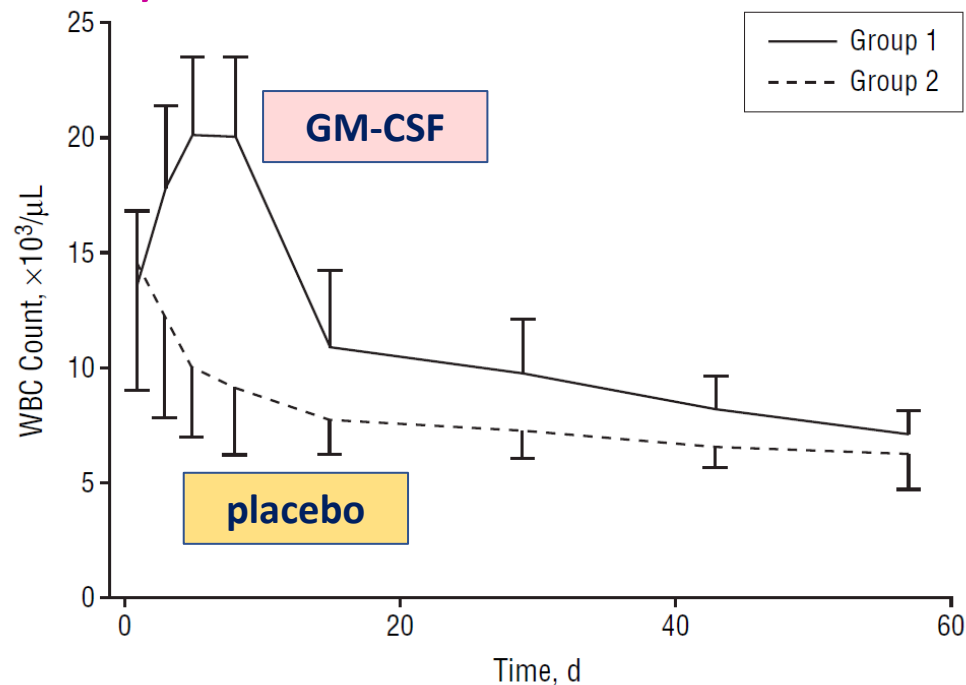


Francois B. JCI Insight 2018

Efficacité clinique ??

- complications infectieuses
- durée hospitalisation

Leucocytes



N= 58 patients, sepsis abdominal
RCT, placebo, double aveugle
Molgramostim, 3 µg/kg, 4 jours

Table 2. Clinical Outcomes

GM-CSF

placebo

Outcome	Group 1 (n = 28)	Group 2 (n = 30)	P Value
Time to improvement, median (range), d	2 (1-5)	4 (2-8)	<.005
Time with antibiotic therapy, median (range), d	9 (1-12)	13 (5-21)	<.001
Hospital stay, median (range), d	9 (1-12)	13 (5-21)	<.001
Infectious complications, No. (%)	6 (21)	16 (53)	.02
Surgical wound infection	3	9	
Abscess	3	5	
Pneumonia	0	2	
Adverse events, No. (%)	5 (18)	7 (23)	.75
CT scan–guided drainage, No. (%)	1 (4)	1 (3)	>.99
Reoperations, No. (%)	2 (7)	4 (13)	.67
Deaths, No. (%)	2 (7)	2 (7)	>.99

G-CSF, GM-CSF: efficacité clinique ?

⚠ complications infectieuses
Pas de bénéfice sur la survie

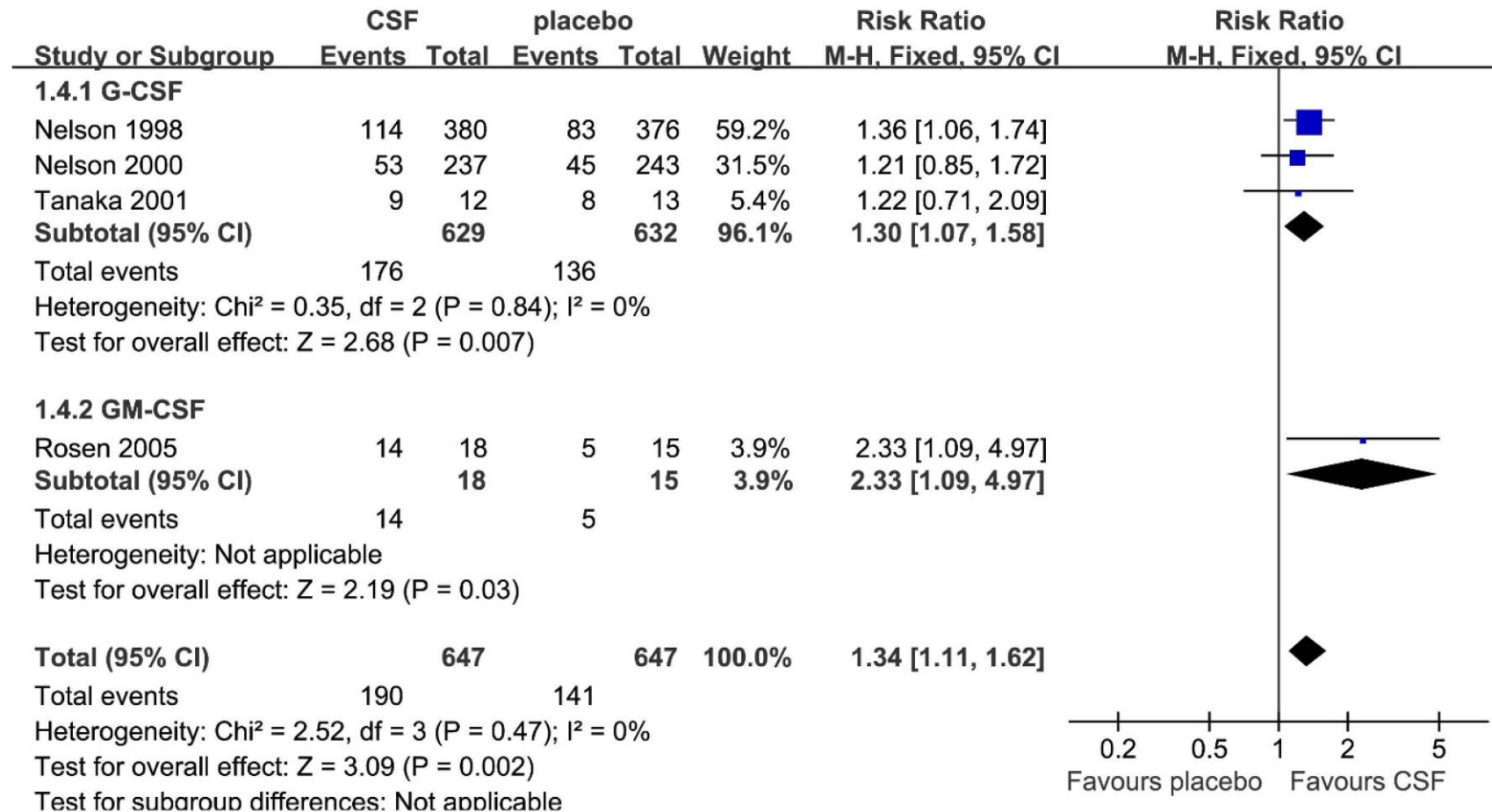
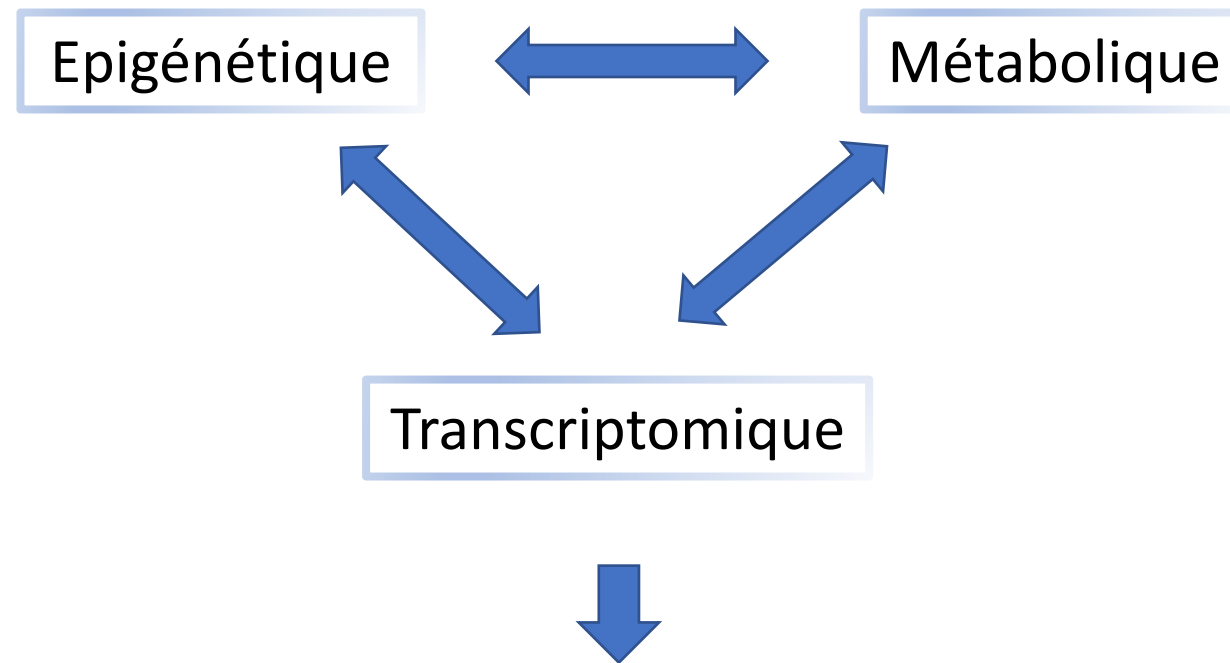


Figure 5 Reversal rate from infection of G-CSF or GM-CSF therapy versus placebo. Fixed-effect model of risk ratio (95% confidence interval) of reversal rate from infection associated with G-CSF or GM-CSF therapy compared with placebo.

En attente des résultats de plus larges essais...

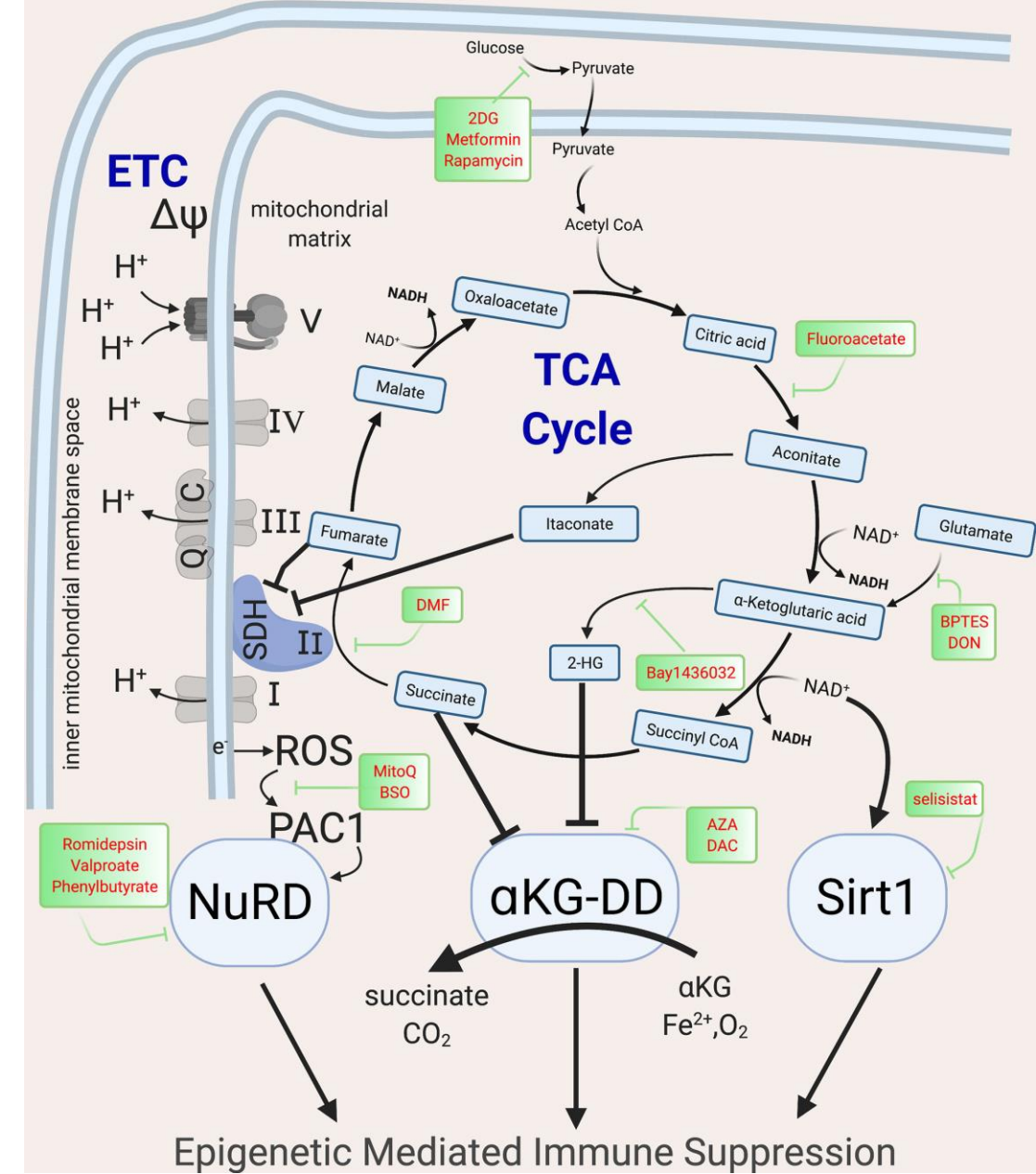
- Essai GRID (NCT02361528)
 - **GM-CSF** (Sargramostim), RCT phase III (n=166) (en attente résultats)
- Essai PROVIDE (NCT03332225)
 - **rIFN- γ** , RCT phase II (n=36)
- Essai TESTS (NCT02867267)
 - **Thymosin alpha 1**, phase III (n=1106)

Effets multimodaux

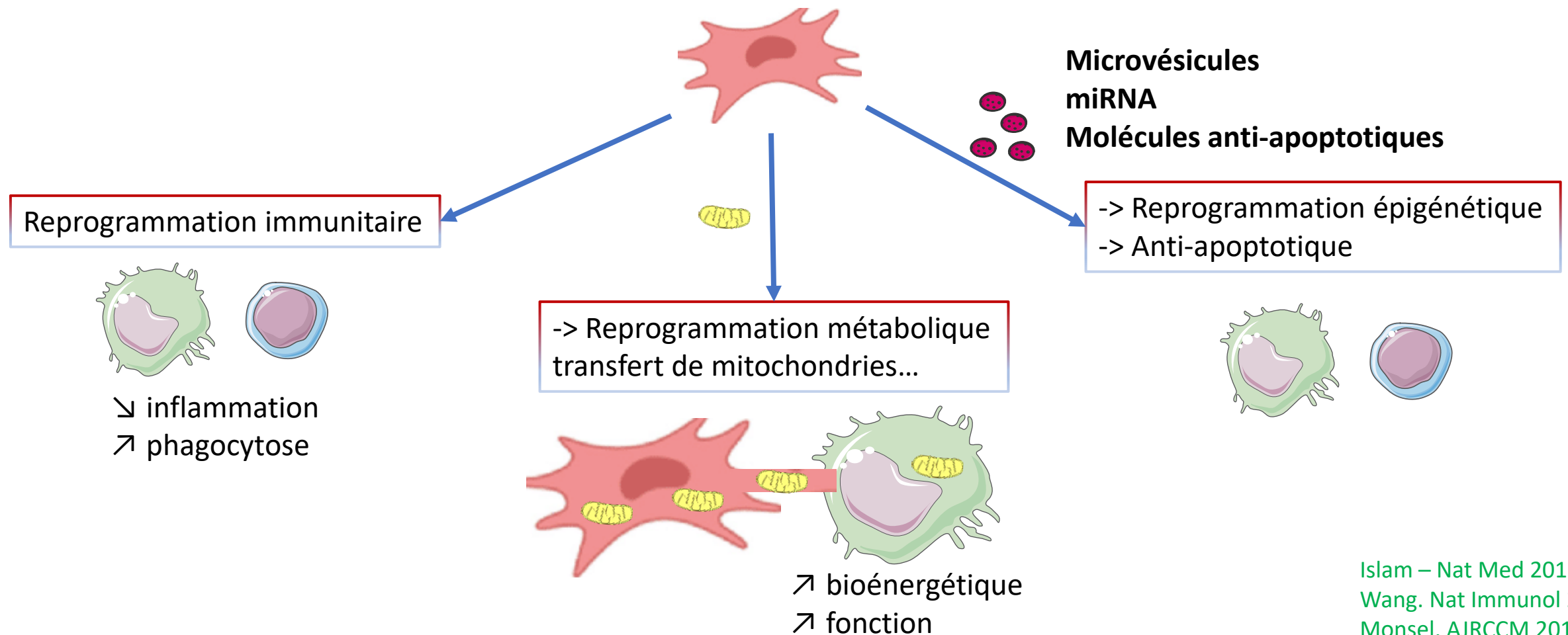


Moduler le métabolisme ... l'épigénétique...

- 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)



Mesenchymal stem cells: multi-effets, plasticité



Conclusion

- Immunodépression post-septique:
 - bénéfique, délétère? probablement les 2?
- Beaucoup de questions:
 - Quel traitement? (efficacité clinique?)
 - Quel timing?
 - Quels patients?
 - immunomonitoring pour guider?
- Beaucoup de recherche préclinique + quelques essais cliniques

Merci pour votre attention