

Intérêt des cellules souches mésenchymateuses stromales pour corriger les dysfonctions immunitaires et métaboliques des cellules immunitaires circulantes au cours de la pneumonie grave : étude pilote ex vivo

Etude REPROCELL

Dr Marine Jacquier,

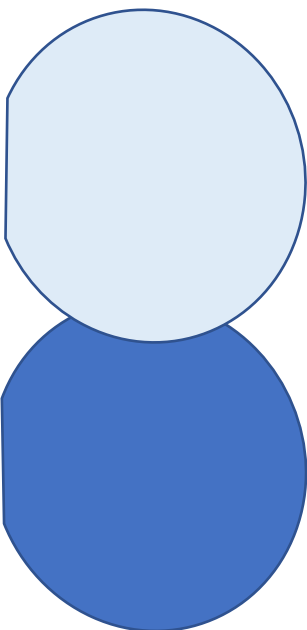
Médecine Intensive et Réanimation

INSERM UMR1231 Lipness team, CHU Dijon

CIC-EC UMR1432, DRCI, CRB, CHU DIJON

Sous la direction des Pr Blot/Charles

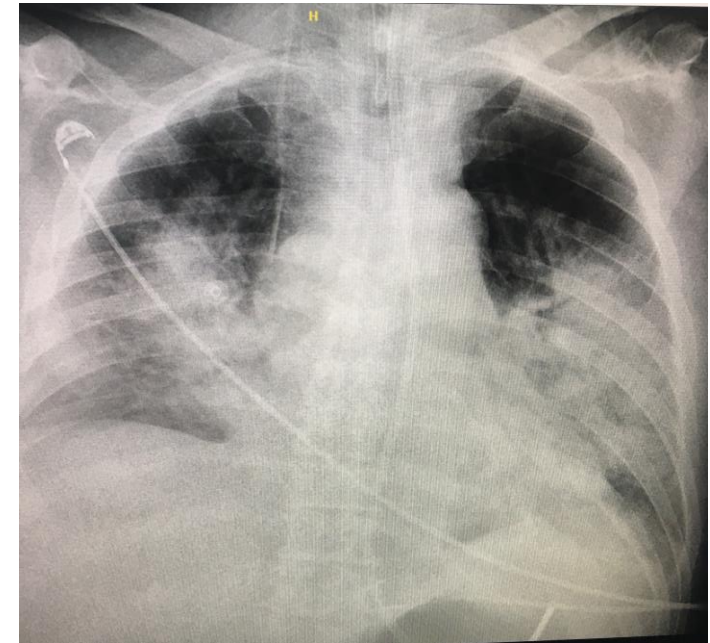
Unité de thérapie cellulaire – Pr Daniele Bensoussan



Introduction

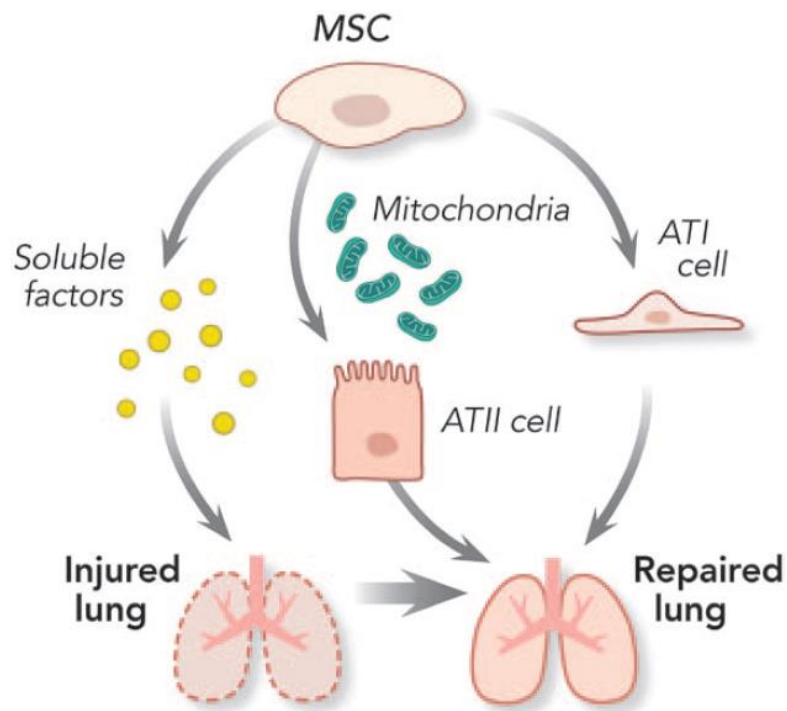
Pneumonies infectieuses graves (SDRA, choc septique)

- ✓ 1^{ère} cause de décès d'origine infectieuse
- ✓ Dérégulation de la réponse de l'hôte
- ✓ Altérations immunes profondes
 - ➔ Immuno-paralysie septique
- ✓ Favorisent les infections secondaires/surmortalité

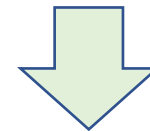


Les cellules souches mésenchymateuses stromales (CSMs)

- ✓ Améliorent le pronostic dans différents modèles précliniques d'infection
- ✓ Essais cliniques en cours (SDRA, choc septique)
- ✓ Questions nombreuses en suspens (essai SEPCELL)



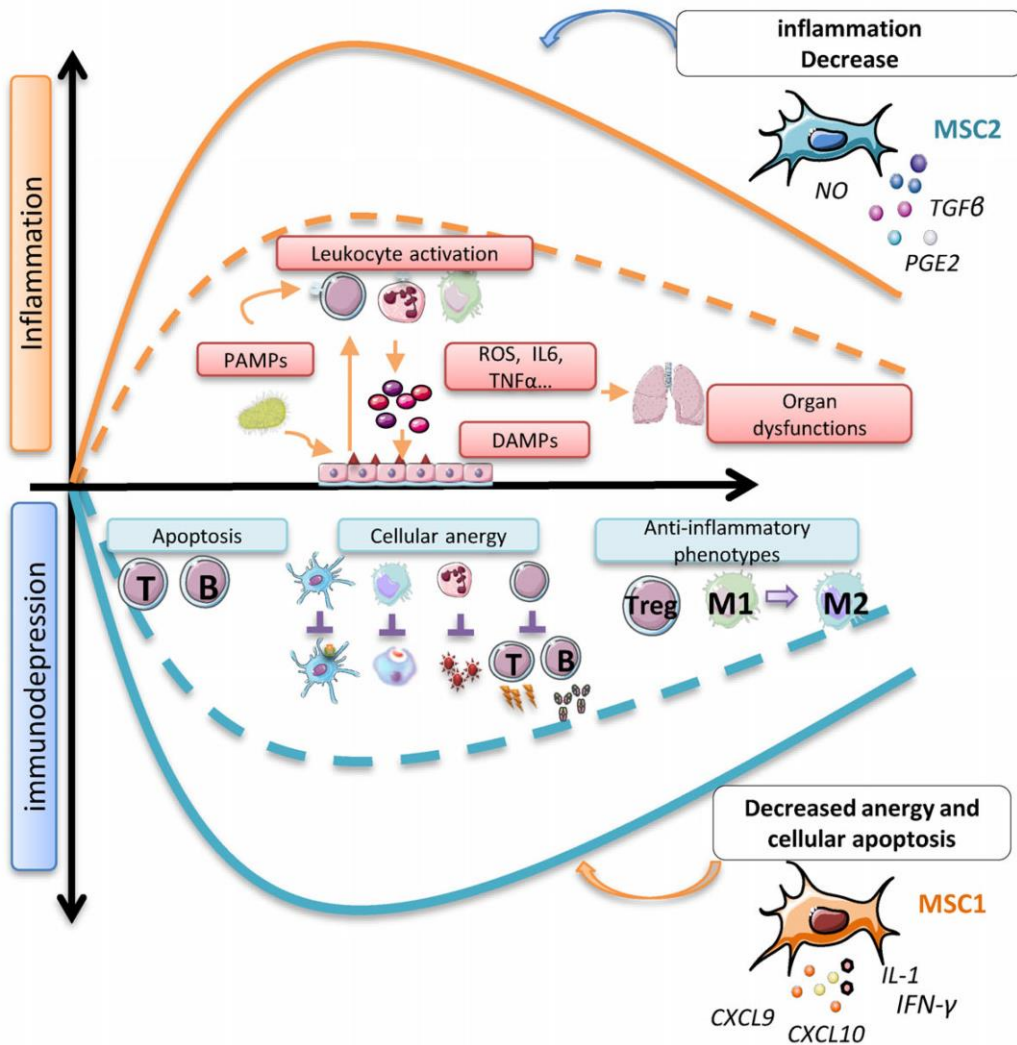
- ✓ Propriétés anti-infectieuses (peptides anti-microbiens)
- ✓ **Propriétés immunomodulatrices**
 - ✓ Sécrétion d'exosomes
 - ✓ Transfert de mitochondries -> Immunométabolisme



Dans l'équipe : étude expérimental PNP à Pneumocoque, thèse PAVM à Enterobacter



Immunomodulation



Plasticité des CSMs

Réponse en fonction du micro-environnement

Possibilité d'orienter la réponse (Priming)

Agonistes:

- TLR4 (LPS): phénotype pro-inflammatoire (CSM1)
- TLR3 (Poly-IC; IFN-γ/TNF-α): phénotype anti-inflammatoire (CSM2)

Objectifs

Principal

- Mesurer la **capacité ex vivo des CSMs** à corriger :
 - le **phénomène de tolérance immunitaire** des cellules immunitaires circulantes
 - à la phase précoce (J1-J3)
 - d'une pneumopathie grave

Secondaires

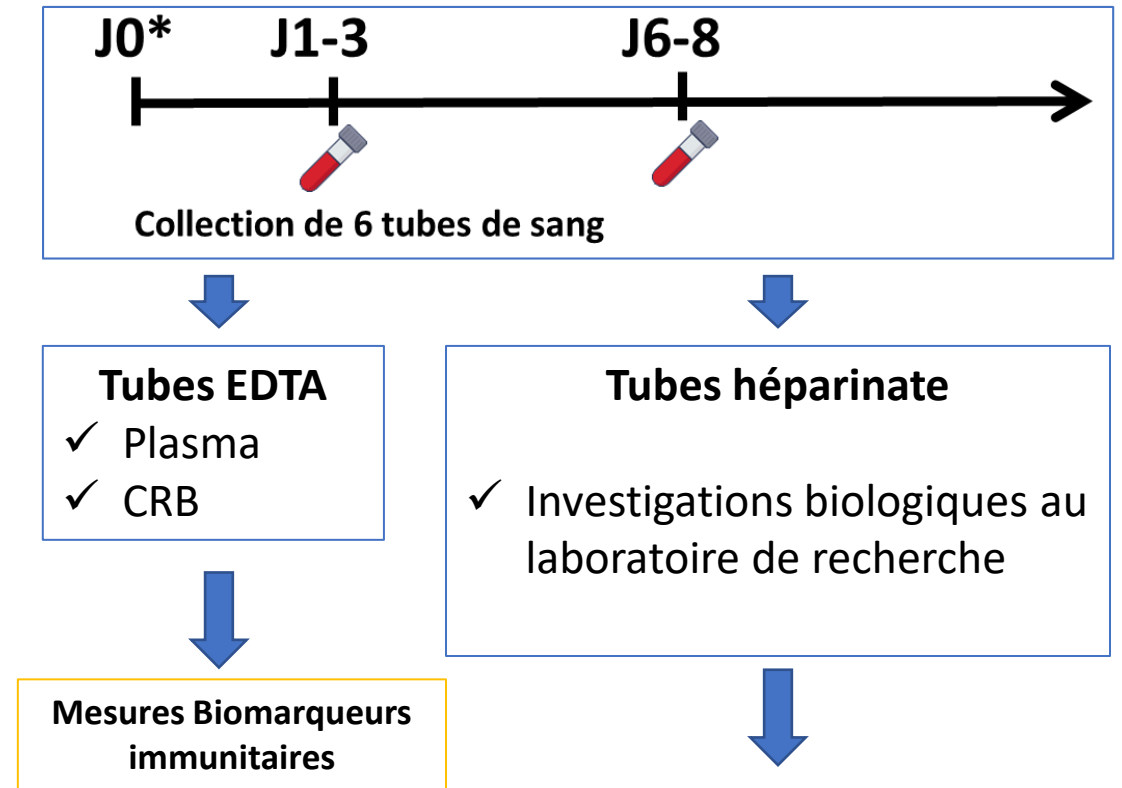
- Mesurer l'effet des CSMs :
 - pour corriger les **autres dysfonctions immunitaires et métaboliques**
 - à la phase précoce (J1-3) et plus tardive (J6-J8)
- Mesurer l'effet du **priming** des CSMs
 - CSM1 = phénotype pro-inflammatoire
 - CSM2 = phénotype anti-inflammatoire

Méthode

- Etude prospective multicentrique en Réa
- Dijon/Nancy/Cochin
- N = 51 patients

Principaux critères d'inclusion:

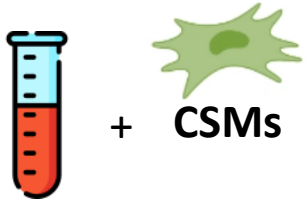
- Pneumopathie aigue communautaire
- Choc septique ou SDRA
- Admission < 72h



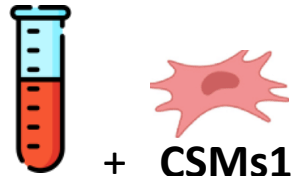


+ Medium

Coincubation 37°C, 12 h



+ CSMs



+ CSMs1

Priming
préalable : LPS



+ CSMs2

Priming préalable :
TNF- α /IFN- γ

1

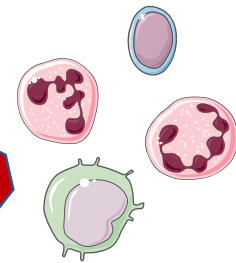
LPS 10ng/ml



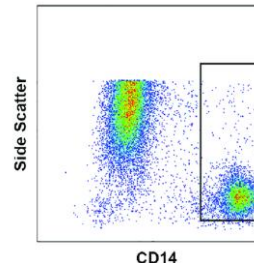
ELISA (Surnageant)
FACS

- ✓ Production de cytokines
- ✓ Marqueurs métaboliques

2



FACS



- ✓ Marqueurs d'activation immunitaire
- ✓ Marqueurs mitochondriaux

3

Surnageant



- ✓ Marqueurs métaboliques
(Lactate, glucose, ATP)

Résultats attendus (à venir ...)

- ✓ Reprogrammation immunitaire et métabolique *ex vivo* par les CSMs
 - des cellules immunitaires circulantes de patients avec une pneumonie grave

- ✓ Nécessité d'un priming préalable ? +/- guidé par des biomarqueurs immunitaires ou métaboliques

Perspectives :

- Nouvelle stratégie de prévention des infections secondaires en réanimation
- **Médecine personnalisée**: choix du phénotype de CSMs selon le timing



Je vous remercie pour votre attention

Et merci au G2I pour votre soutien +++