

Journées thématiques SPILF/SFLS
**Prévention du risque infectieux
en populations particulières :
Migrants / Immunodéprimés**
NICE - 30 Septembre / 1^{er} Octobre 2022

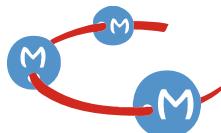


**Biomarqueurs de la réponse à l'infection:
Identification de l'inflammasome NLRP3 comme un
biomarqueur de la réponse immunitaire innée**

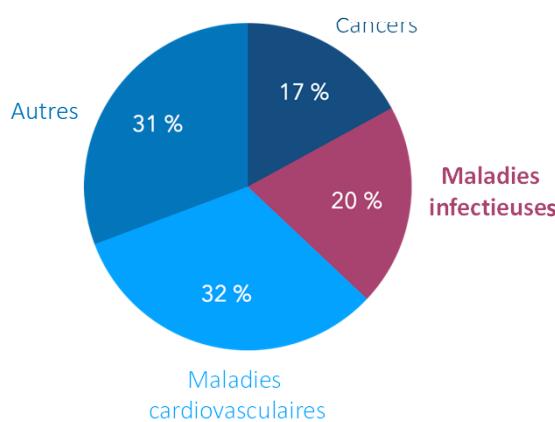
Laurent BOYER, DR Inserm, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Nice



La science pour la santé
From science to health



Maladies infectieuses:
une cause majeure de mortalité dans le monde



Causes de mortalité (2019)

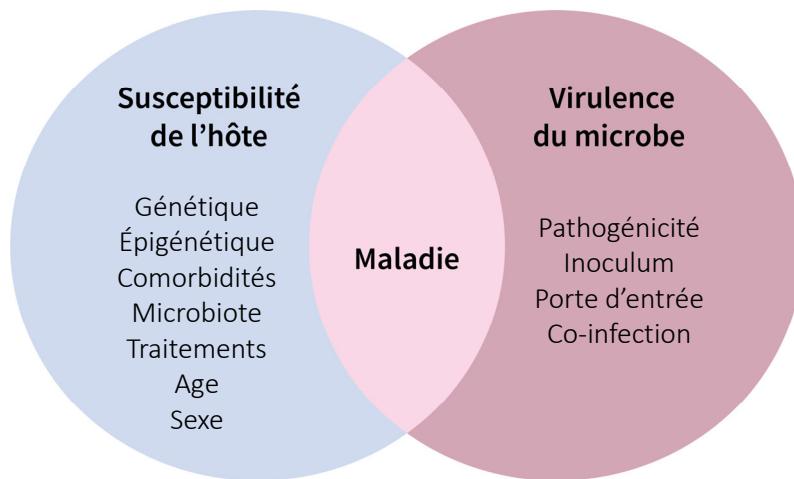
11 millions de décès/an

Sepsis
*dysfonction des organes causée
par une dérégulation
de la réponse de l'hôte face à une infection*

OMS, 2020

Maladies infectieuses:

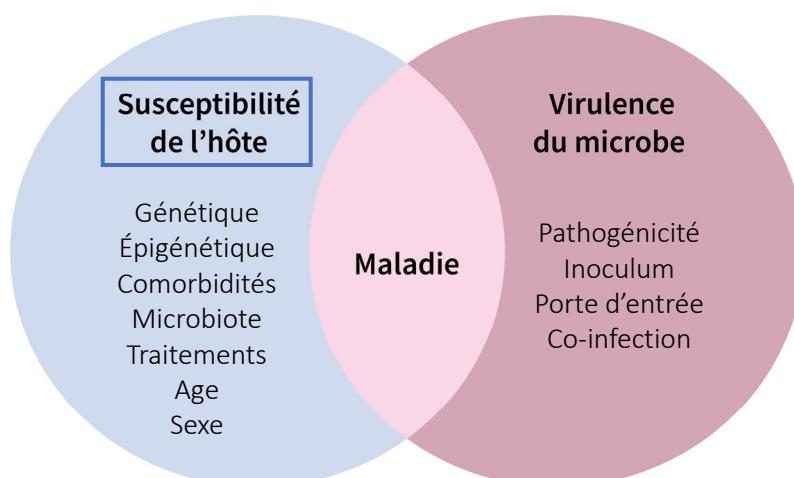
A l'interface entre la susceptibilité de l'hôte et la virulence microbienne



Casadevall & Pirofski, 2001

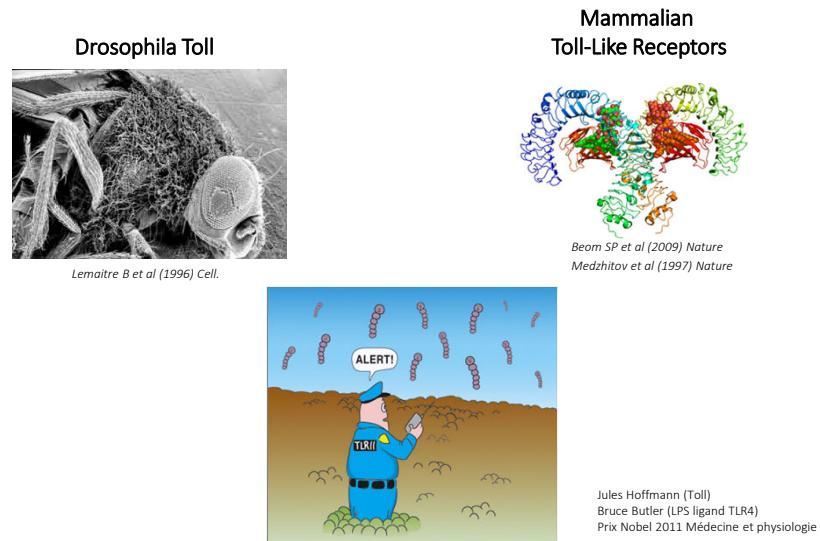
Maladies infectieuses:

A l'interface entre la susceptibilité de l'hôte et la virulence microbienne

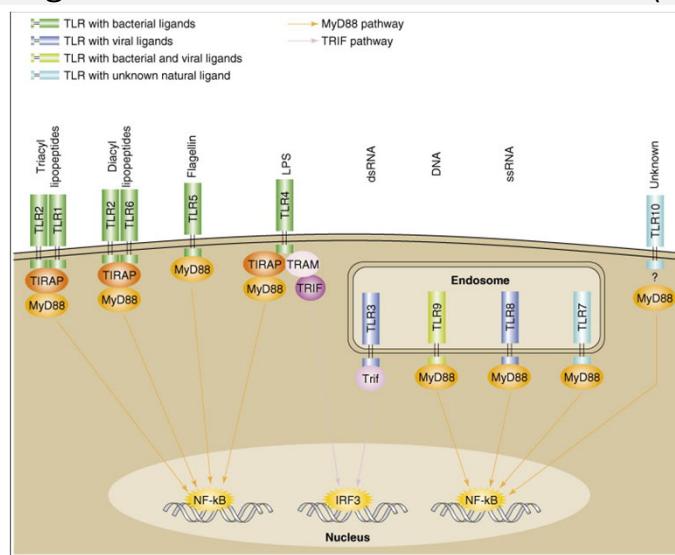


Casadevall & Pirofski, 2001

Susceptibilité génétique aux maladies infectieuses: Rôle des récepteurs de l'immunité innée



Les Toll Like Receptors (TLRs) chez l'homme et leurs ligands : les Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)



Liu P et al. *Trends in Mol Med*. 2007

Il existe aussi des récepteurs intracellulaires formant des inflammasomes

HUMAN INFLAMMASOME SENSORS



STIMULI HUMAN SENSOR

DPP8/9 inhibitors
dsRNA
UVB
Viral proteases



DPP8/9 inhibitors
Viral proteases



LPS
ATP
Ionophores
Pore-forming & RhoA-activating
bacterial toxins
Particulate agents
dsDNA and dsRNA



Bacterial flagellin
T3SS needle proteins
T3SS rod proteins



T3SS rod proteins



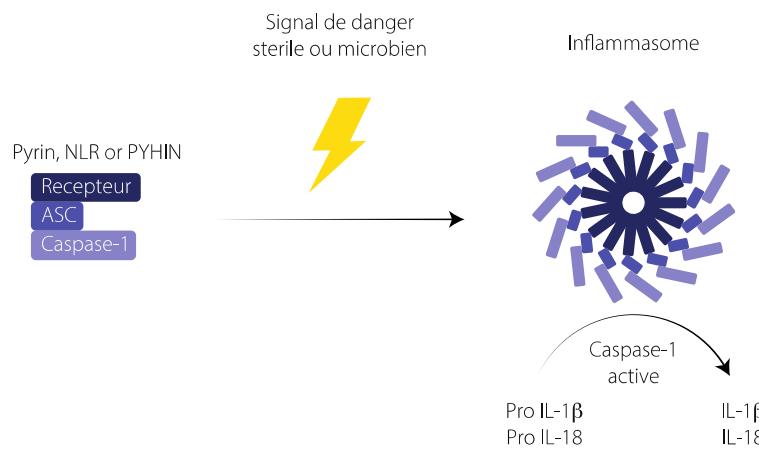
Cytosolic dsDNA



RhoA-inhibiting
microbial toxins

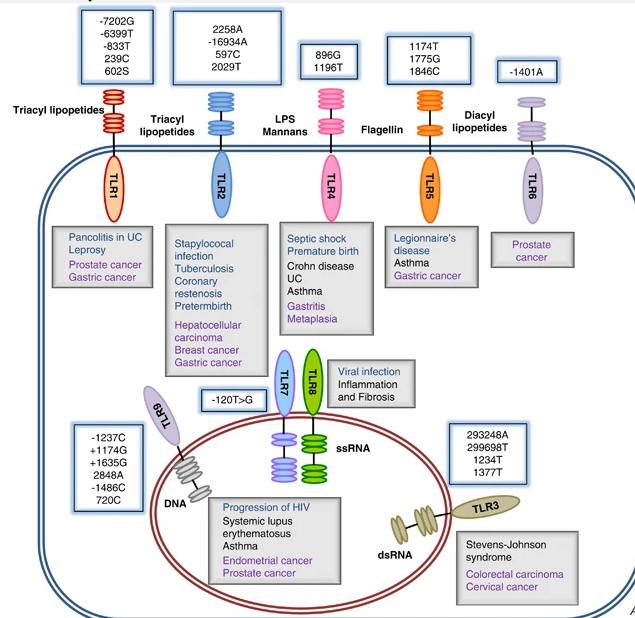
Paerewijck O & Lamkanfi M. Mol Aspects Med. 2022

Les protéines NLRs s'assemblent en inflammasome pour maturer les cytokines IL-1 β et IL-18



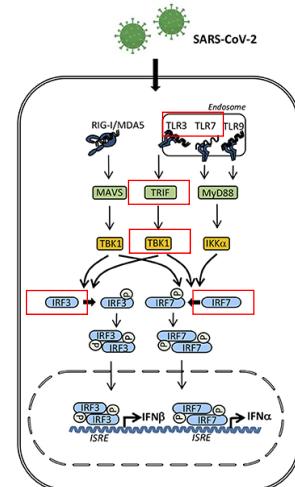
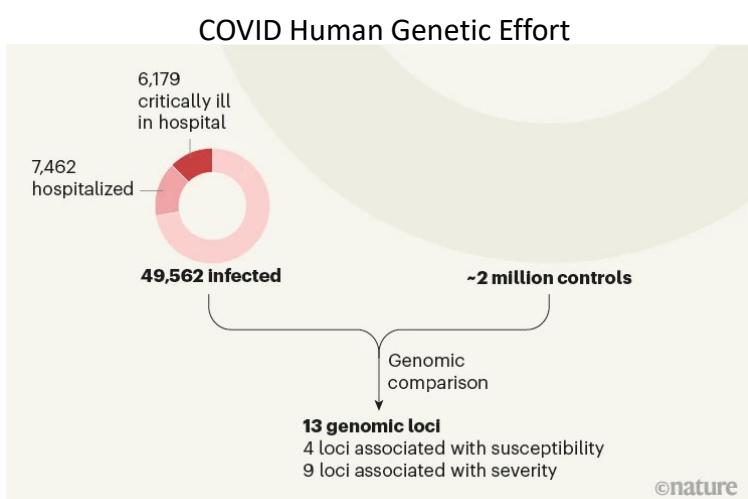
Lamkanfi & Dixit, 2014

Mutations des Recepteurs de l'immunité innée et susceptibilité à l'infection chez l'homme



A Trejo-de la O et al *Genes & Immunity*, 2014

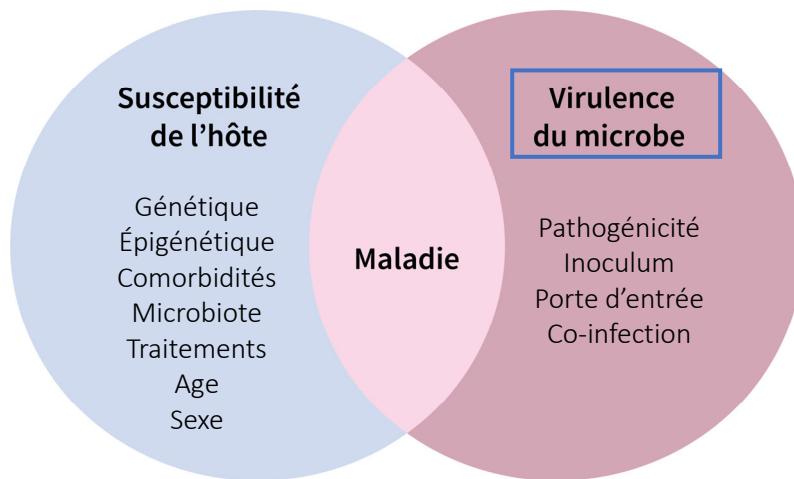
Et dans la COVID-19



Zhang et al, *Nature*, 2022
Assgagri and Pousaz, *Nature*, 2022

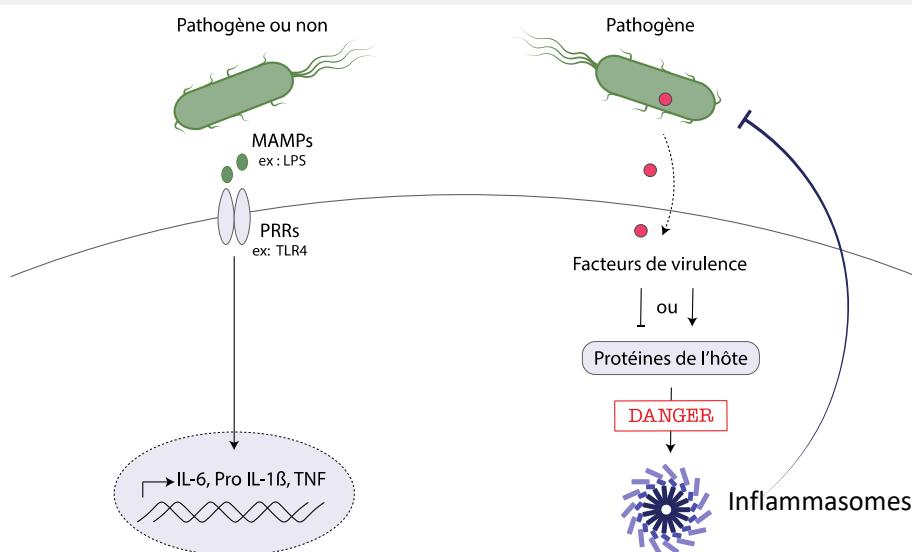
Maladies infectieuses:

A l'interface entre la susceptibilité de l'hôte et la virulence microbienne



Casadevall & Pirofski, 2001

Ces récepteurs sont impliqués dans la détection de la virulence

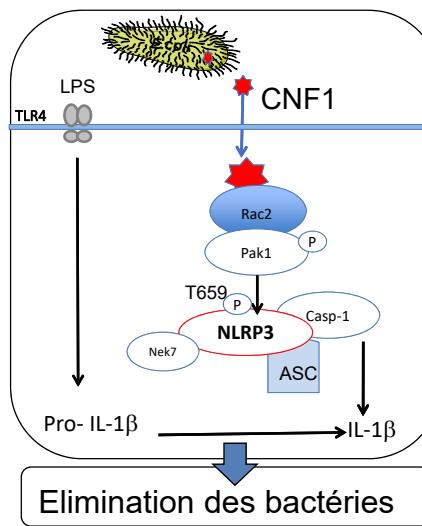


Jones and Dangl, 2006
Vance et al., 20988

La détection de la toxine CNF1 par l'inflammasome NLRP3 protège les souris de la bactériémie à *Escherichia coli*

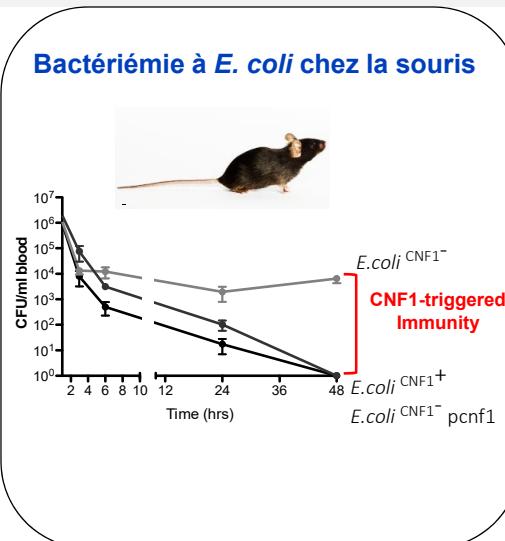


Océane Dufies



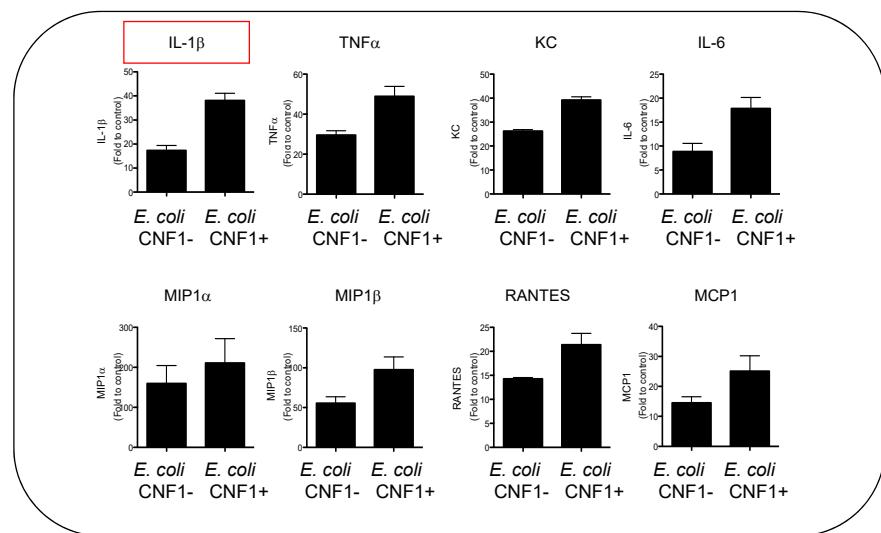
Dufies et al, Nature Microbiology 2021

L'immunité déclenchée par CNF1 contrôle la bactériémie à *E. coli*



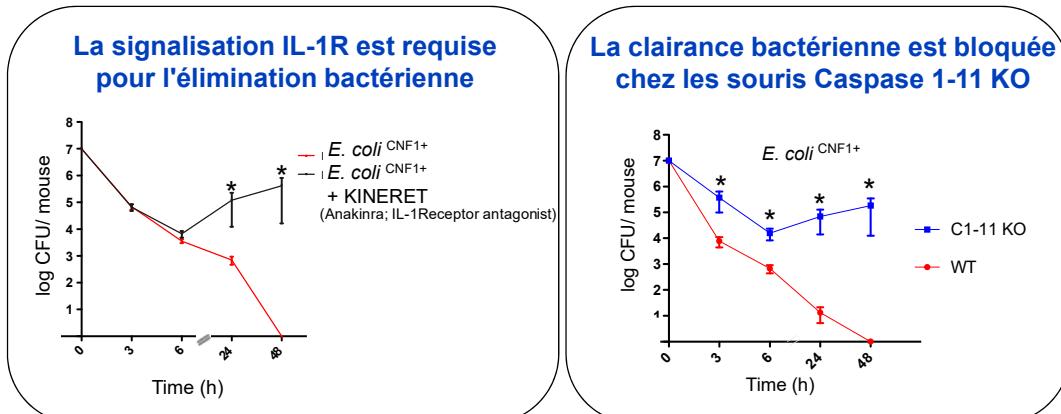
Diabaté et al, PLOS Pathogens, 2015

E. coli exprimant CNF1 déclenche une réponse systémique accrue des cytokines au cours de la bactériémie



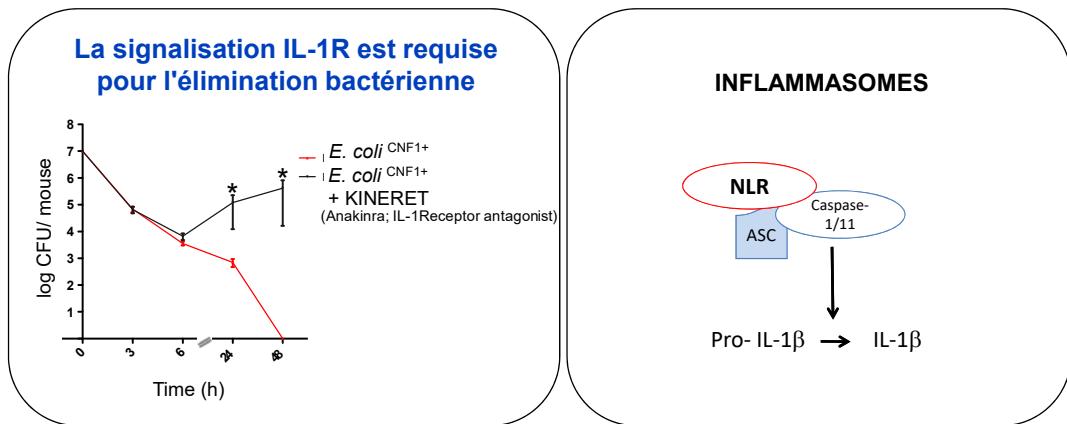
Diabaté et al, PLOS Pathogens, 2015

La signalisation IL-1 β est essentielle pour l'élimination bactérienne déclenchée par CNF1



Diabaté et al, PLOS Pathogens, 2015

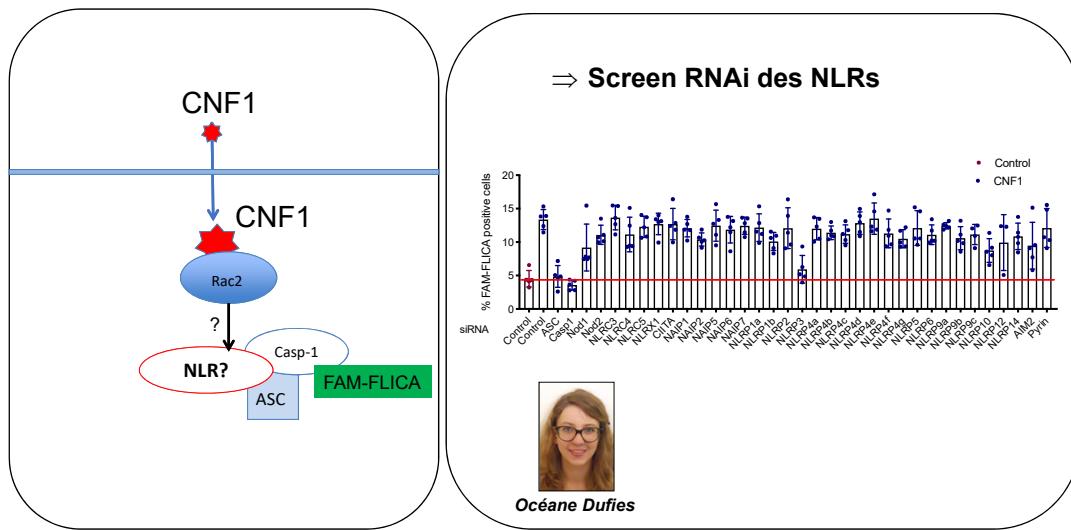
La signalisation IL-1 β est essentielle pour l'élimination bactérienne déclenchée par CNF1



Diabaté et al, PLOS Pathogens, 2015

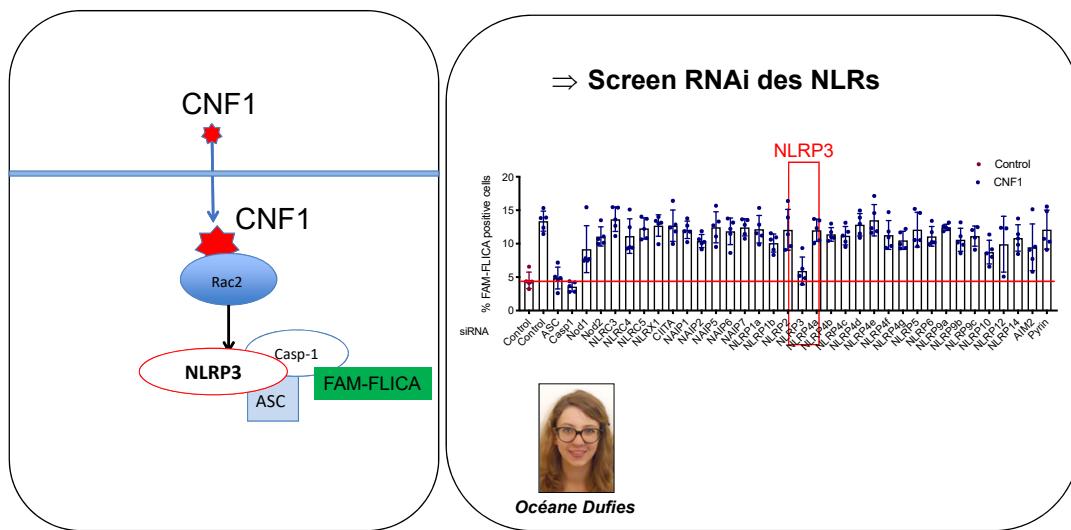
Quel NLR est responsable de l'immunité déclenchée par CNF1 ?

Comment identifier le NLR?



Dufies et al, Nature Microbiology 2021

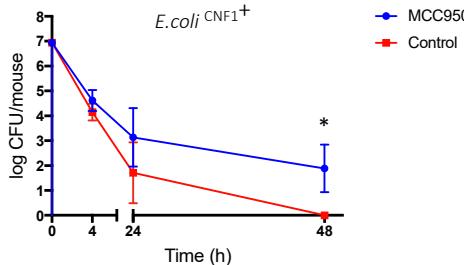
NLRP3 est responsable de la detection de la toxine CNF1



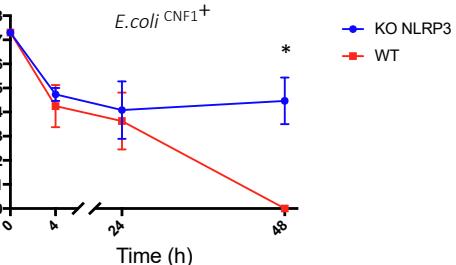
Dufies et al, Nature Microbiology 2021

NLRP3 est essentiel pour l'élimination des bactérienne lors de la bactériémie

NLRP3 inhibitor MCC950 inhibits the clearing of CNF1+ bacteria



NLRP3 KO mice are deficient in clearing CNF1+ bacteria



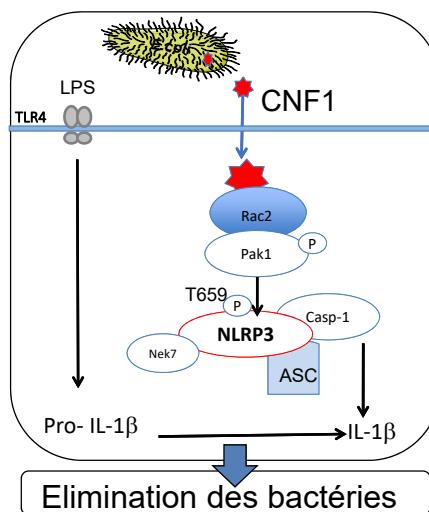
Collab V. Petrilli (CRCL, Lyon)



Patrick Munro Océane Dufies

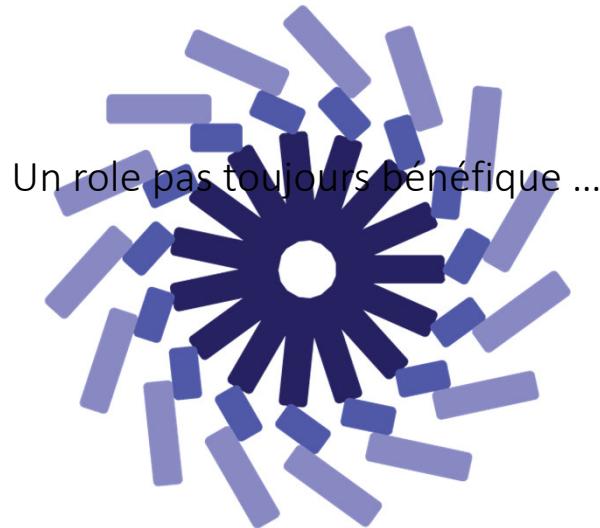
Dufies et al, Nature Microbiology 2021

En résumé: rôle protecteur de NLRP3 dans la bactériémie

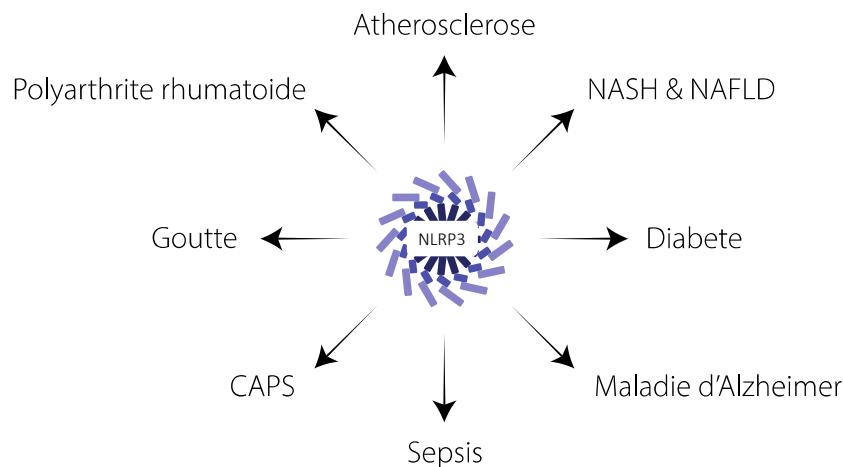


Dufies et al, Nature Microbiology 2021

Inflamasome NLRP3 :

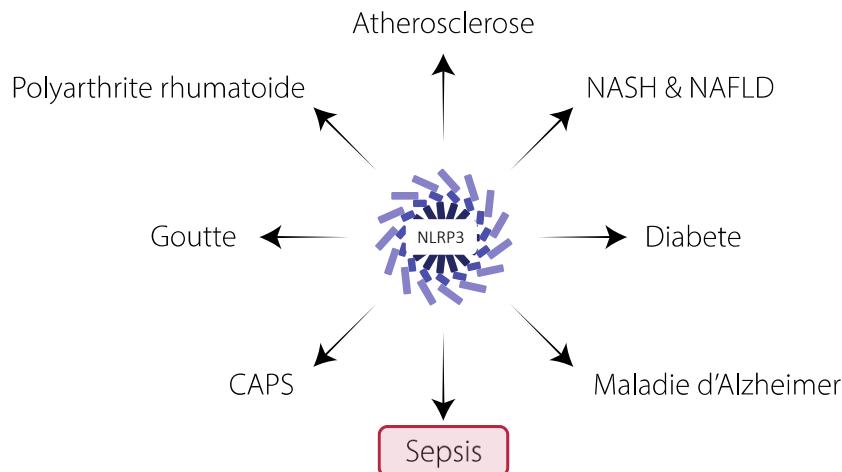


L'activation anormale de l'inflamasome NLRP3 est impliquée dans de nombreuses pathologies



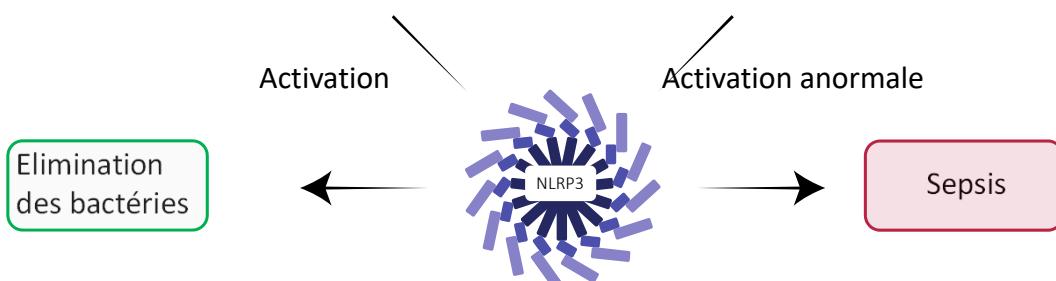
Fusco et al., 2020

L'activation anormale de l'inflammasome NLRP3 est impliquée dans de nombreuses pathologies



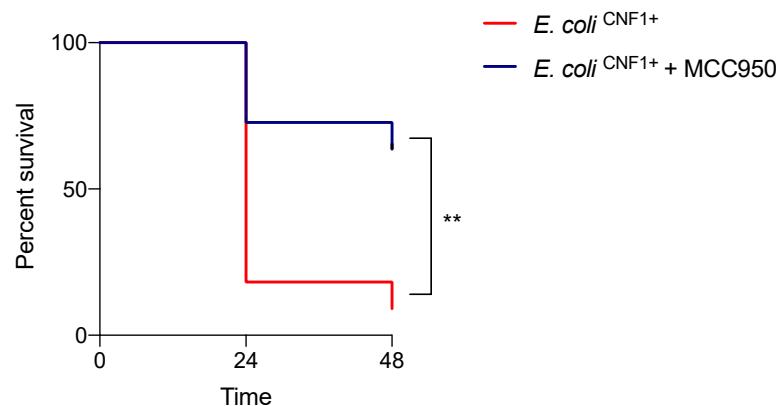
Fusco et al., 2020

L'activation anormale de l'inflammasome NLRP3 participe au sepsis?



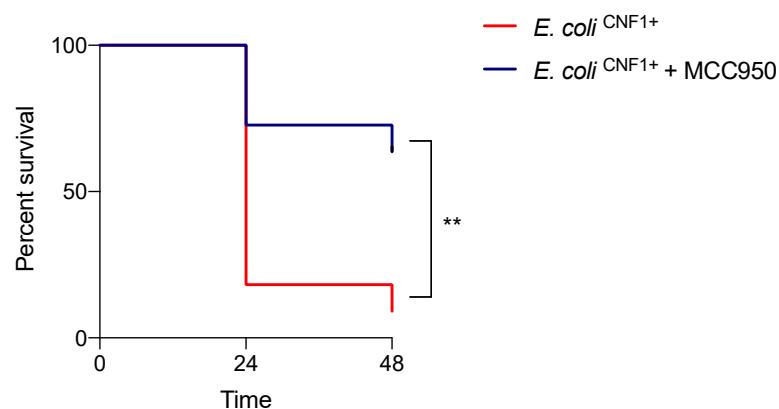
Inhibition de NLRP3 protège du Sepsis chez la souris

Choc septique : 10^8 CFU/souris



Rôle délétère de l'Inflammasome NLRP3 dans le Sepsis

Choc septique : 10^8 CFU/souris

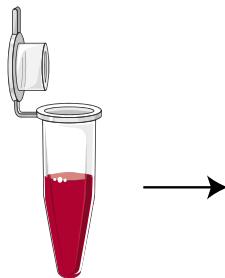


Faut-il activer ou inhiber l'inflamasome NLRP3 pour traiter les patients?

Faut-il activer ou inhiber l'inflamasome NLRP3 pour traiter les patients?

Il faut connaître l'état d'activation de NLRP3 des patients

Mesurer l'activation des inflammasomes chez les patients ?



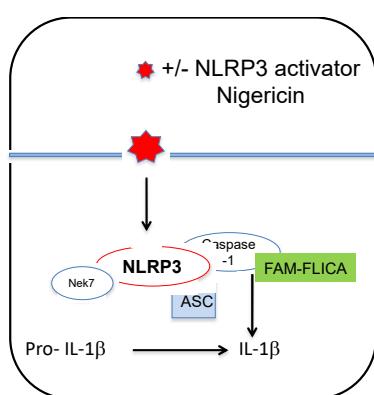
Analyse de l'activation de la Caspase-1

Sonde FAM-FLICA

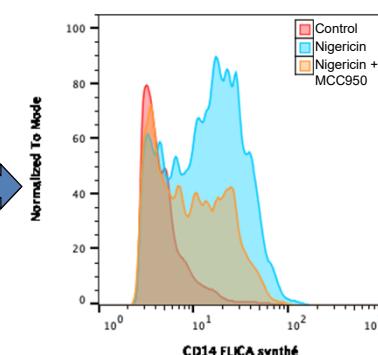
Sang total

Utilisation de la sonde FAM-FLICA pour mesurer l'activation de l'inflammasome NLRP3 chez les patients bactériémiques

Test cellulaire



Cytométrie



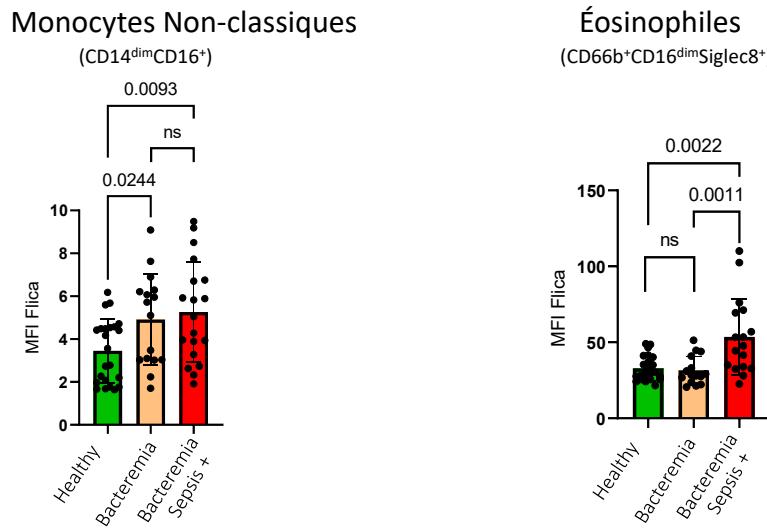
Sequençage des patients



Collaboration F. Venet (HCL, Lyon) et B. Py (CIRI, Lyon)

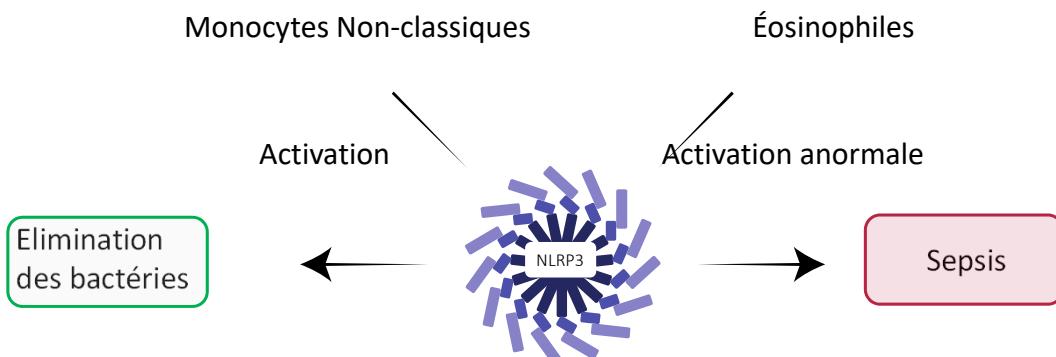
Trial registration. ClinicalTrials.gov NCT03869593

Les monocytes non classiques et les éosinophiles ont un signal FAM-FLICA accru pendant la bactériémie



In progress, n=19/group, Sepsis= SOFA ≥ 2

Hypotheses

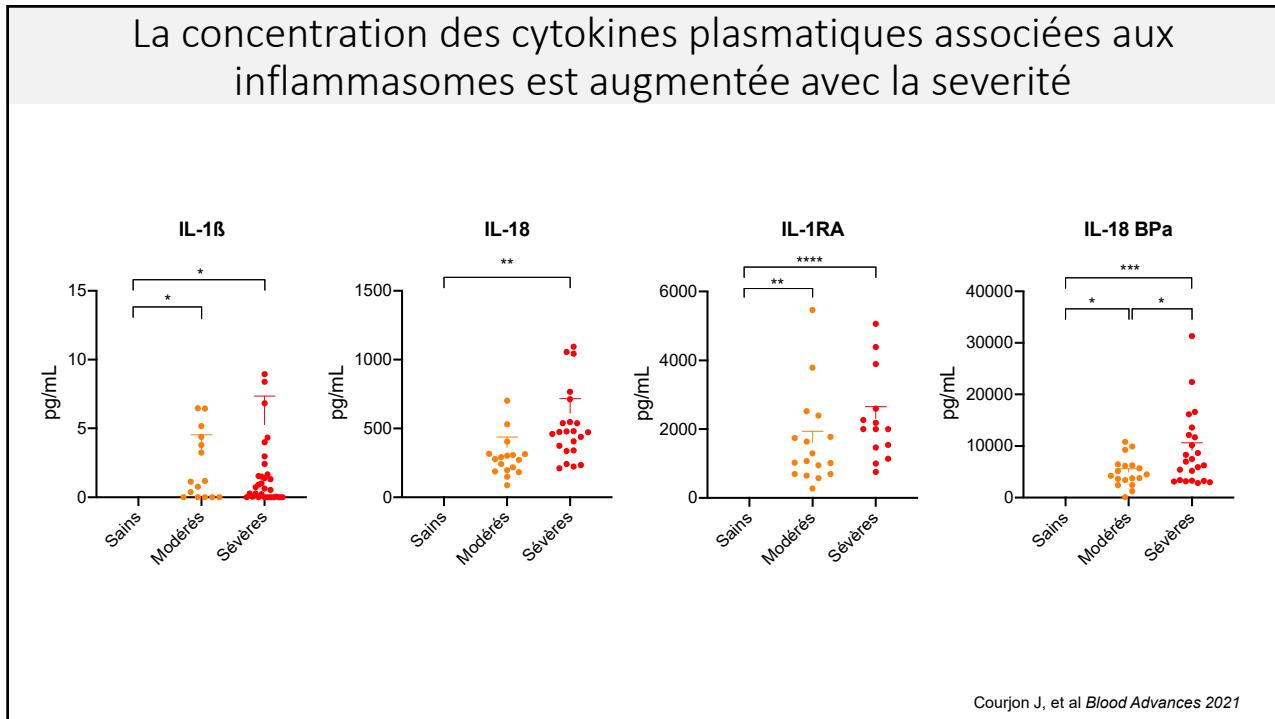
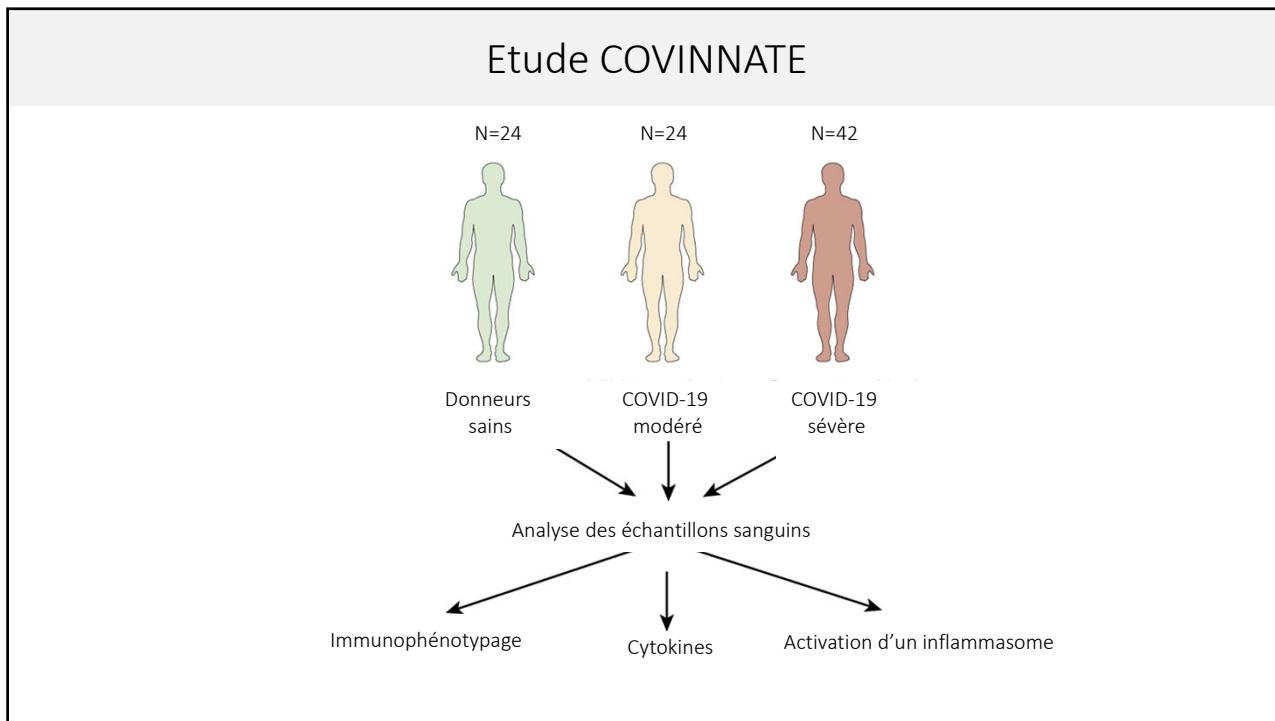


Est-ce que la mesure de l'activation des inflammasomes peut etre utilisée comme biomarqueur de la reponse inflammatoire pour d'autres infections?

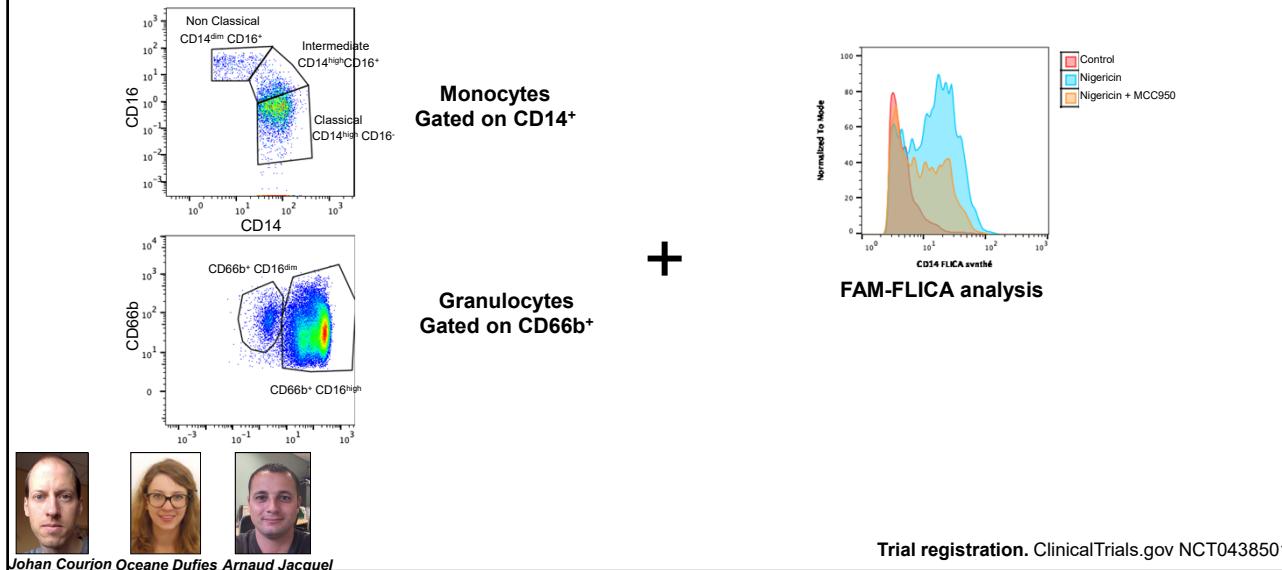
IL-1 β est retrouvée dans l'orage cytokinique du COVID-19



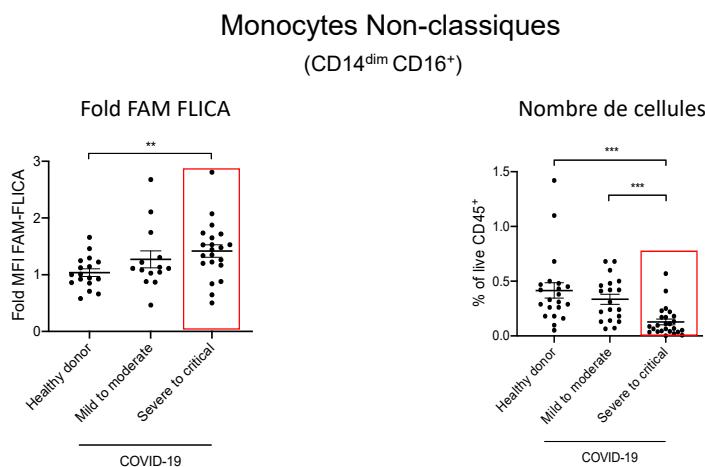
Huang et al, Lancet 2020



Mesurer le niveau d'activation de la caspase-1 dans les cellules myéloïdes du sang total des patients COVID-19

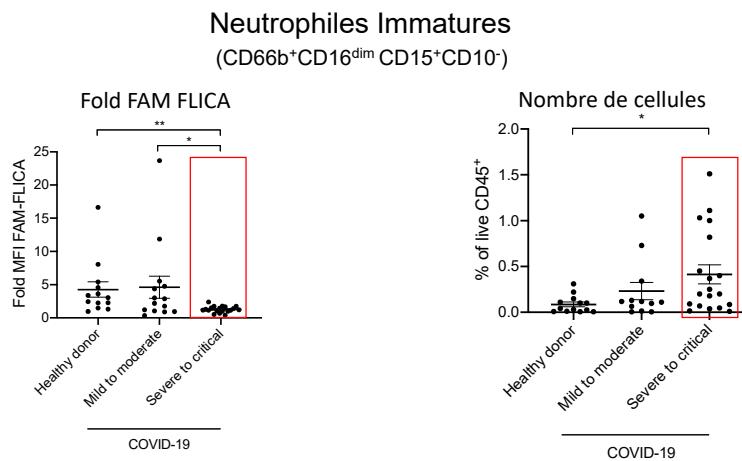


L'augmentation du potentiel d'activation de NLRP3 dans les monocytes non classiques est associé à la gravité du COVID-19

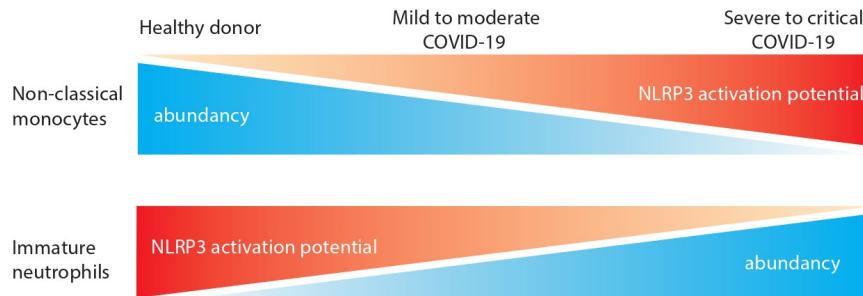


Courjon J, et al *Blood Advances* 2021

La diminution du potentiel d'activation de l'inflammasome NLRP3 des neutophiles immatures est associé à la gravité du COVID-19

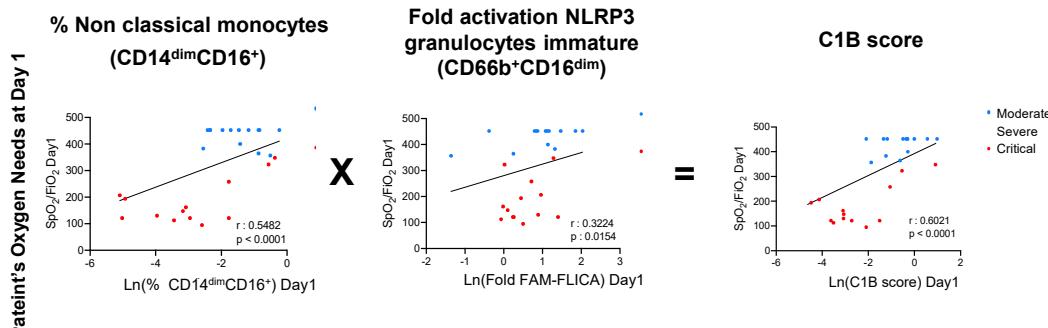
Courjon J, et al *Blood Advances* 2021

Mesurer l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les cellules myéloïdes du sang des patients COVID-19

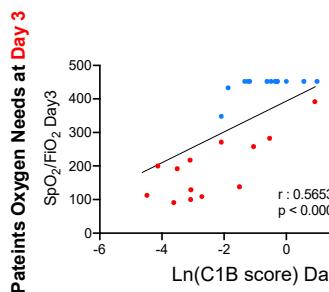
Courjon J, et al *Blood Advances* 2021

Pouvons-nous utiliser ces paramètres pour définir un score qui prédit la gravité et/ou le devenir du patient ?

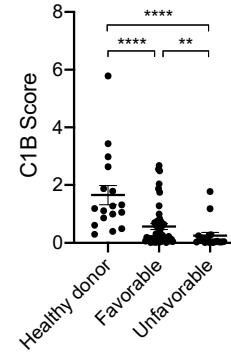
Identification du score C1B



Valeur pronostique du C1B dans la COVID-19



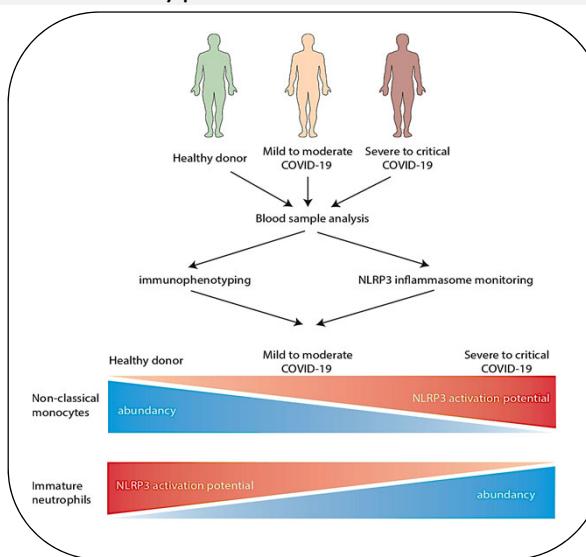
Le score C1B défini au jour 1 prédit la sévérité du COVID-19 au 3eme jour



Le score C1B a une valeur pronostique potentielle sur le devenir du patient

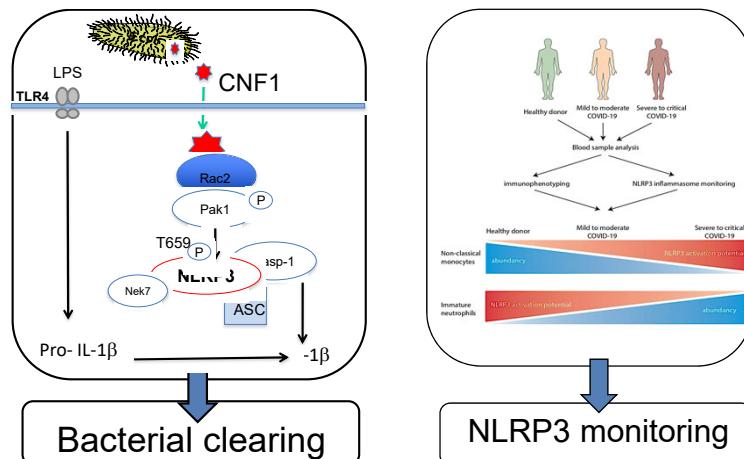
Courjon J, et al *Blood Advances* 2021

En résumé: hétérogénéité d'activation de NLRP3 en fonction des types cellulaires



Courjon J, et al *Blood Advances* 2021

Take home message

Dufies et al, *Nature microbiology* 2021Courjon J et al *Blood Advances* 2021

Acknowledgments

C3M Team #6 MICROBIAL VIRULENCE AND INFLAMMATORY SIGNALING



C3M, Team 2

P. Aubreger
A. Jacquel

C3M, Team 3

S. Marchetti
E. Verhoeven

C3M, Team 12

T. Passeron
S. Rocchi

C3M, Team 13

L. Yvan Charvet

C3M Facilities
CH Cannes
CHU Nice

BioNTech, USA

L. Stuart

UGent, Belgium

M. Lamkanfi

IPBS, Toulouse

E. Meunier

CIRI, Lyon

T. Henry

B. Py

CRCL, Lyon

V. Petrilli



Merci de votre attention

