



Hospices Civils de Lyon



Lyon
HemInf
study group

Recherche translationnelle en Maladies infectieuses

Florence ADER

Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Lyon
Lyon HEMINF study group

Inserm 1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Université Claude Bernard Lyon 1

florence.ader@chu-lyon

Concept qui traduit les efforts à produire des applications concrètes à partir de connaissances fondamentales = **recherche de transfert**
Passerelle recherche fondamentale/recherche appliquée

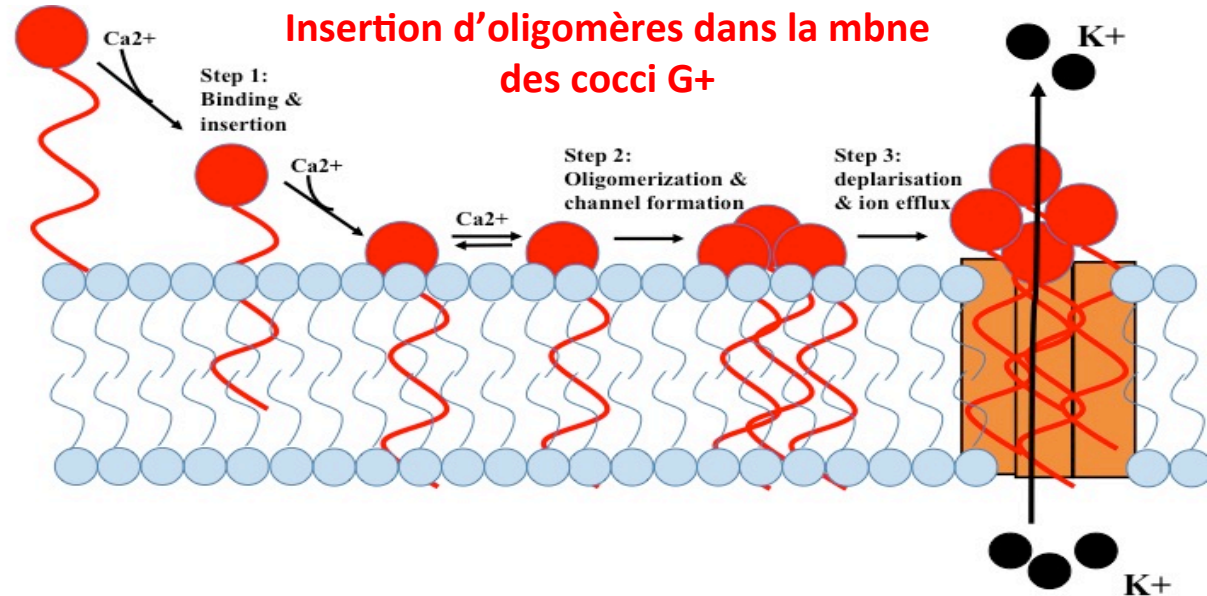


Transfert réciproque des connaissances de la recherche effectuée au laboratoire à celles appliquées au chevet des patients,
et l'ensemble des travaux utilisant des **échantillons humains** (prélèvements de sang, par exemple)
Le but de ces recherches est **d'améliorer la prise en charge des patients** et la **compréhension des maladies**.

Quelques exemples de recherche translationnelle

DAPTOMYCINE

- Classe : **lipopeptide**
- PD :
 - . **bactéricidie rapide** (profil [C]-dpdce, Cmax/CMI ou AUC/CMI)
 - . **PAS de bactériolyse**



Adjuvant non-bacteriolytic and anti-inflammatory combination therapy in pneumococcal meningitis: an investigation in a mouse model

[M. Klein](#)^{*}  , [C. Höhne](#), [B. Angele](#), [T. Högen](#), [H.W. Pfister](#), [H. Tüfekci](#), [U. Koedel](#)

Department of Neurology, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München, Germany

Editor: I. Gyssens

Jan. 2019



J Neuroinflammation. 2018; 15: 233.

Published online 2018 Aug 21. doi: [10.1186/s12974-018-1272-8](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1272-8)

PMCID: PMC6103863

PMID: [30131074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131074/)

Combined effect of non-bacteriolytic antibiotic and inhibition of matrix metalloproteinases prevents brain injury and preserves learning, memory and hearing function in experimental paediatric pneumococcal meningitis

[Lukas Muri](#),^{1,2} [Denis Grandgirard](#),¹ [Michelle Buri](#),¹ [Michael Perny](#),¹ and [Stephen L. Leib](#)¹ 

Daptomycine et SNC : le concept de «add-on therapy »

Hypothèse:

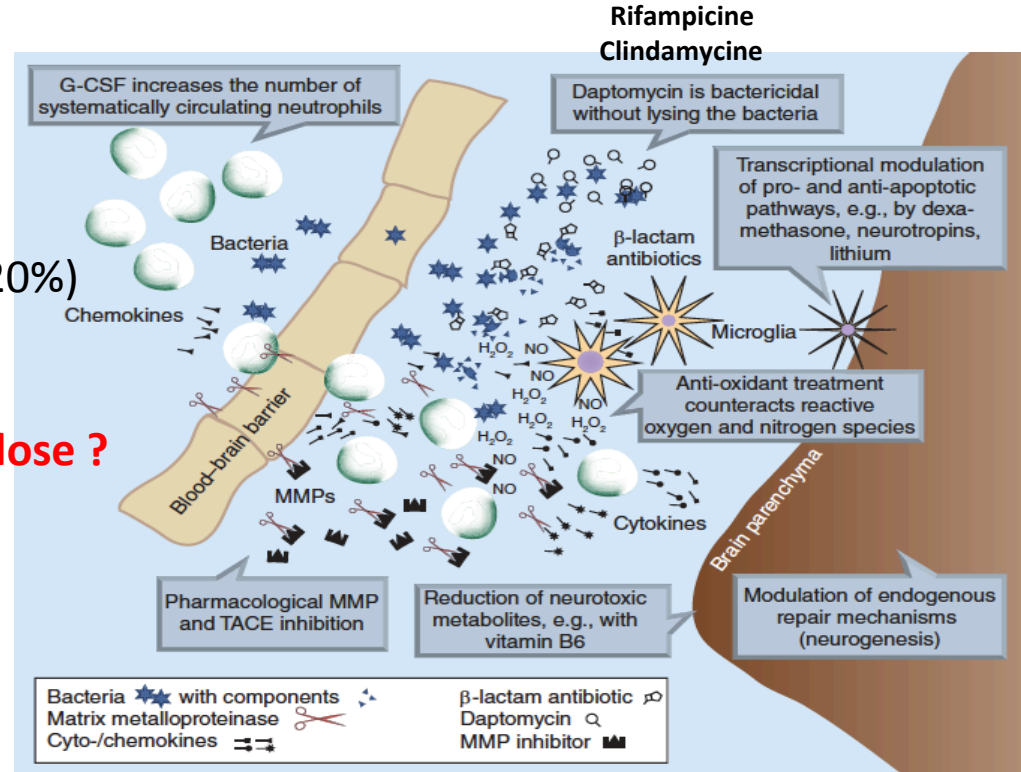
Passage BHM idem ceftriaxone (<20%)

C3G = bactériolyse = Th1++

Dapto = ∅ bactériolyse

→ effet neuroprotecteur à forte dose ?

PHRC national AddaMAP



« Ajout de la **daptomycine** dans le traitement des **méningites à pneumocoques** »



– CRITÈRE PRINCIPAL:

- **survie sans déficit = Rankin ≤ 2 à J30**

• Objectifs secondaires:

• **Efficacité:**

- Mortalité à J30 et J90.
- Déficit fonctionnel à J30 et J90
 - » Rankin, GOS, ex. neuro
- Déficit auditif dans le 1er mois.
- Qualité de vie à J30 et J90.
- Durée d'hospitalisation pendant le 1er mois et jusqu'à J90
- Durée sans antibiotiques pendant le 1er mois.

• **Sécurité:**

- Evaluer la tolérance de la daptomycine en traitement adjuvant

Études ancillaires

- PK
- **physiopath**

Immunologie du LCR
CK, CHK, etc..

**PHRC IR ou N
Interventionnel
Ø translationnel**

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Terminated	Daptomycin in Pediatric Patients With Bacterial Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> Meningitis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Daptomycin 	<ul style="list-style-type: none"> Dep. of Pediatrics, University Hospital Bern Bern, Switzerland
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Adjunction of Daptomycin for the Treatment of Pneumococcal Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> Pneumococcal Meningitis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Daptomycin 	<ul style="list-style-type: none"> CHU Dijon Bourgogne Dijon, France
3	<input type="checkbox"/>	Terminated Has Results	Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of Daptomycin	<ul style="list-style-type: none"> Meningitis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Daptomycin 	<ul style="list-style-type: none"> UPMC Pittsburgh, Pennsylvania, United States

130ans



Institut Pasteur

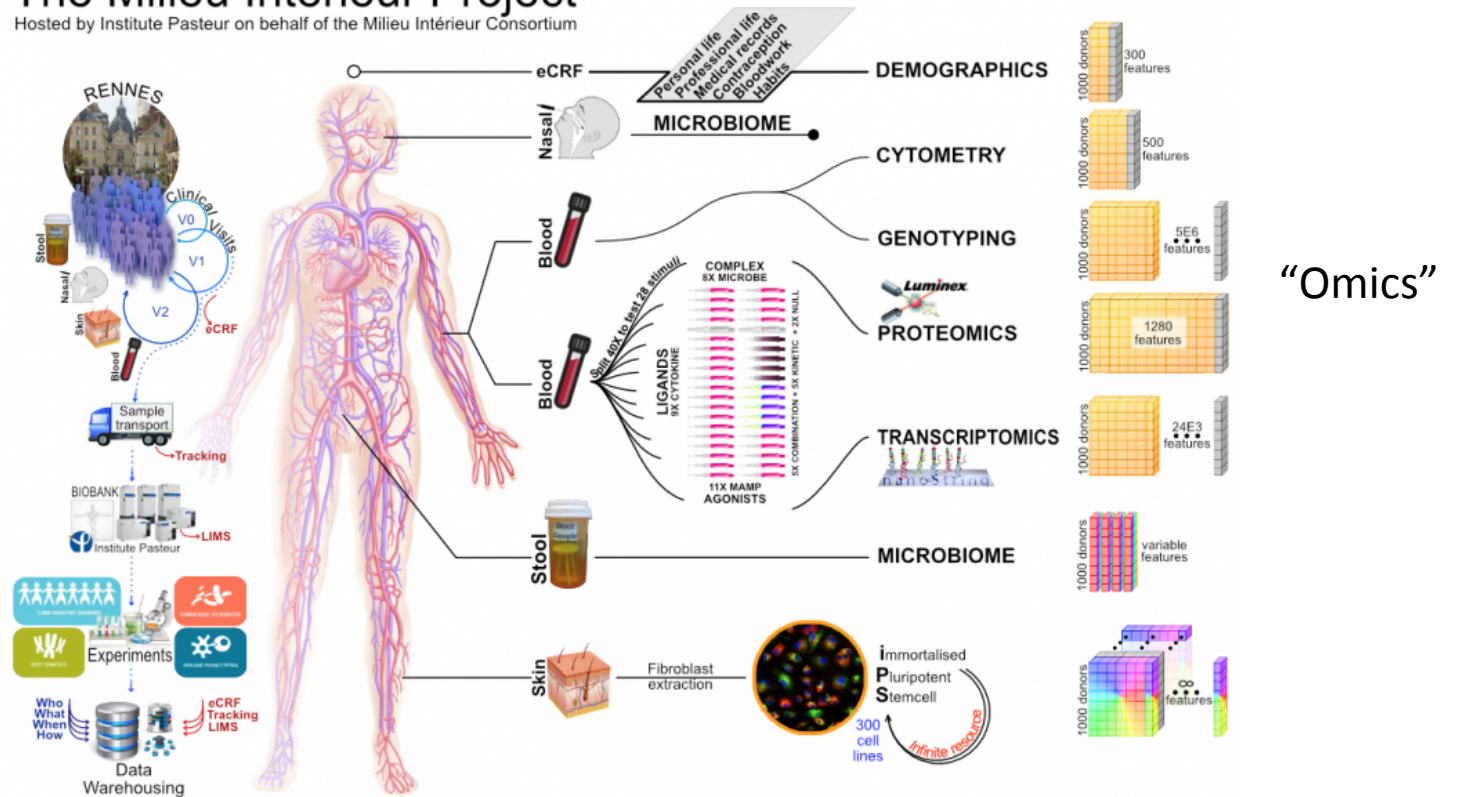


LE CENTRE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE (CRT)

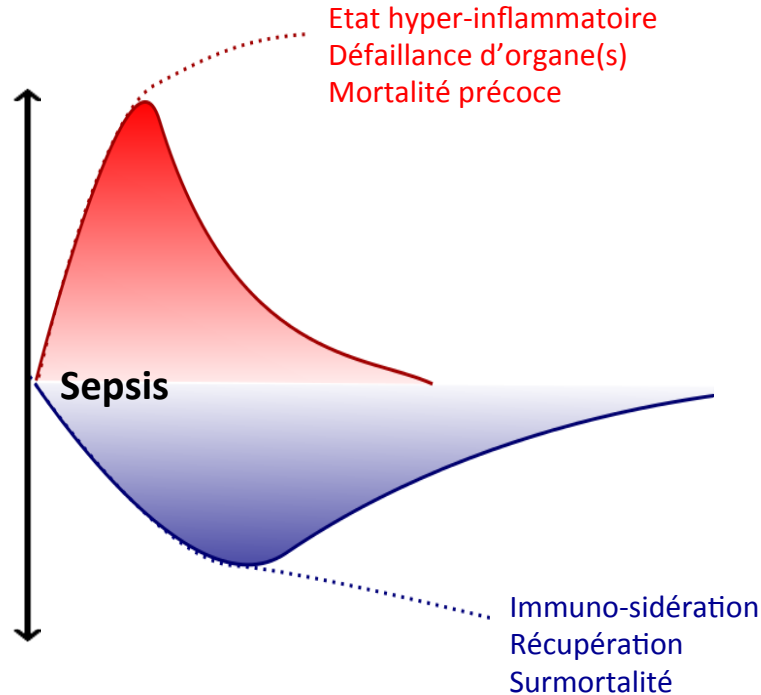
Systeme immunitaire: variance physiologique

The Milieu Intérieur Project

Hosted by Institute Pasteur on behalf of the Milieu Intérieur Consortium



Système immunitaire: damage-response framework



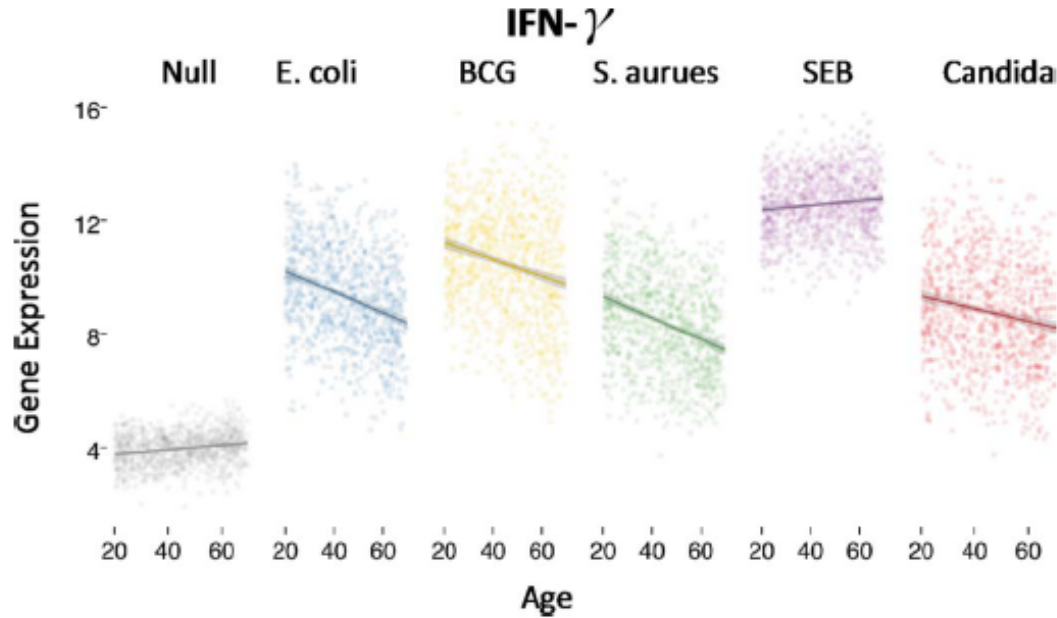
Open Access

Protocol

BMJ Open The REAnimation Low Immune Status Markers (REALISM) project: a protocol for broad characterisation and follow-up of injury-induced immunosuppression in intensive care unit (ICU) critically ill patients

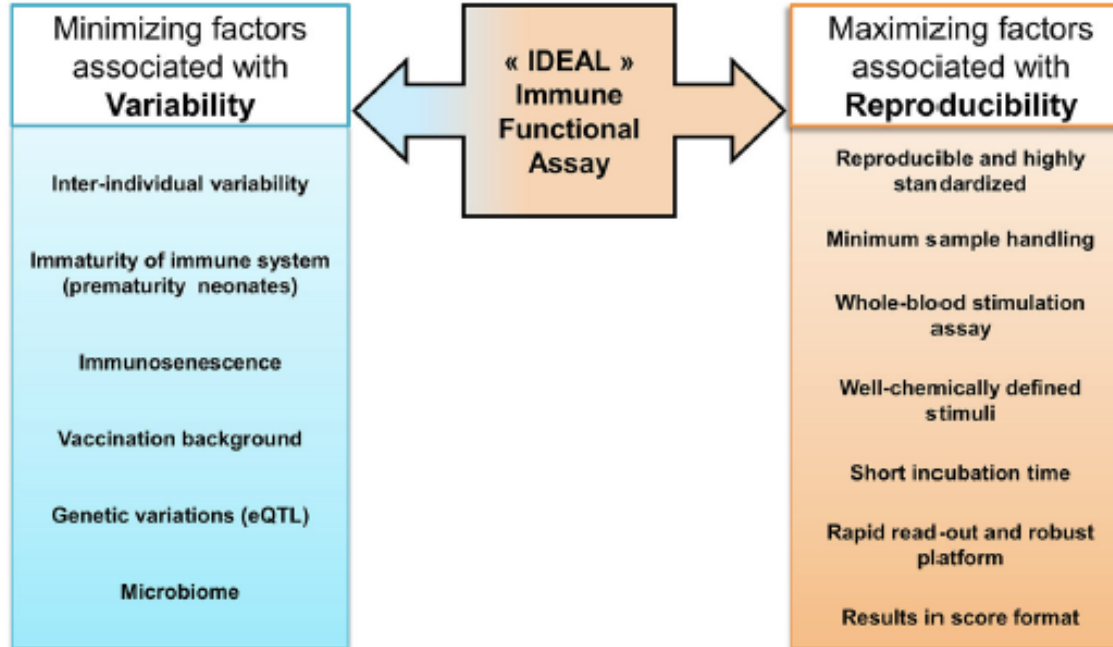
Mary-Luz Rol,^{1,2} Fabienne Venet,^{2,3} Thomas Rimmelé,^{2,4} Virginie Moucadel,⁵ Pierre Cortez,⁶ Laurence Quemeneur,⁷ David Gardiner,^{1,3} Andrew Griffiths,⁸ Alexandre Pachot,^{2,5} Julien Textoris,^{2,4,5} Guillaume Monneret,^{2,3} On behalf of the REALISM study group

Immunosenescence

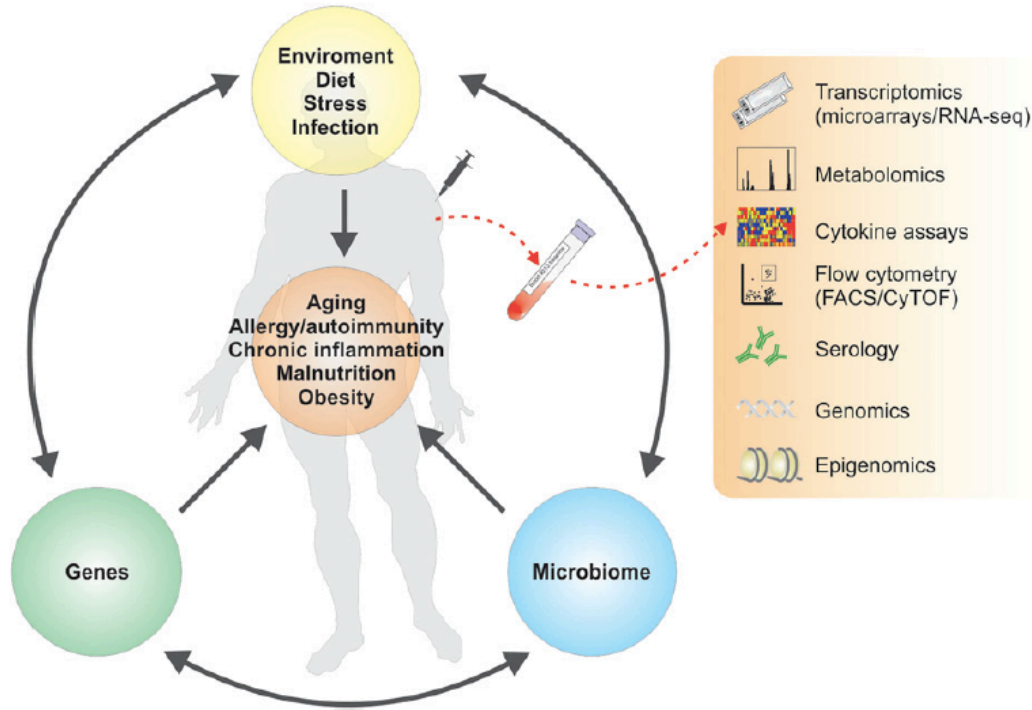


Expression du gene *ifn- γ* (panel nanostring) à \neq stimulants stratifiés par tranches d'âge

Mapping



Systems vaccinology: Probing humanity's diverse immune systems with vaccines



Biomarqueurs prédictifs de la réponse vaccinale chez l'immunodéprimé



Identification d'une signature vaccinale d'efficacité ?

DELINEATING SIGNATURES OF VACCINE EFFICACY



FIGHT: Fonctionnalité Immunitaire dans la Greffe de cellules souches HémaTopoïétiques

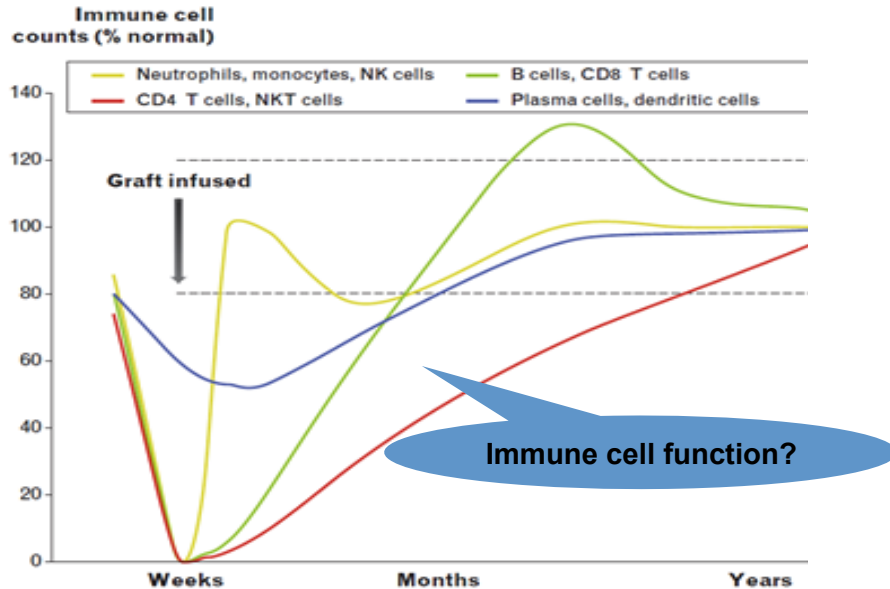
Open access

Protocol

BMJ Open VaccHemInf project: protocol for a prospective cohort study of efficacy, safety and characterisation of immune functional response to vaccinations in haematopoietic stem cell transplant recipients

Anne Conrad,^{1,2,3} Mathilde Boccard,^{1,2,3} Florent Valour,^{1,2,3} Vincent Alcazer,^{3,4} Aydee-Tamara Tovar Sanchez,^{5,6} Christian Chidiac,^{1,3} Frédéric Laurent,^{1,2,3,7} Philippe Vanhems,^{2,3,5,6} Gilles Salles,^{3,4} Karen Brengel-Pesce,⁸ Boris Meunier,^{8,9} Sophie Trouillet-Assant,^{2,3,8,10} Florence Ader,^{1,2,3} on behalf of the Lyon HEMINF Study Group

Pourquoi ce modèle d'étude ?



Immune recovery associated with higher risk of infections :

- Attributable mortality rate of 11% (3-12 months post allograft)
- Decline of immune memory-cells

Vaccine-preventable diseases

- Vaccine schedule
- Suboptimal vaccine efficacy

VacHemInf

Prospective monocentric study - **eCRF**

CPP Loi Jardé n° 69HCL17_0769



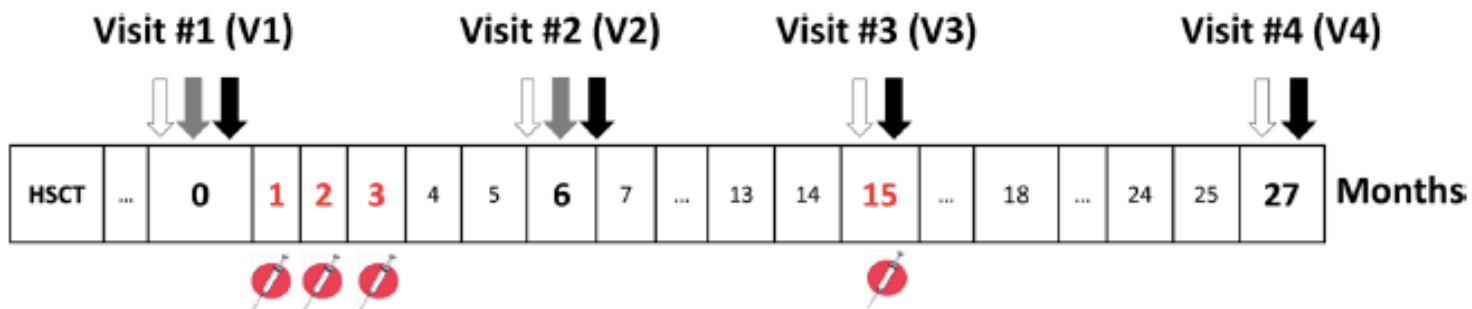
2nd Objective: FIGHT
Ancillary cohort



Biomarkers assessing the immune function



“Mapping” recipients allowing to **predict vaccine efficacy**
Personalized medicine



Target vaccinations

(tetanus, diphtheria, *Haemophilus influenzae* type b, pneumococcus, hepatitis B virus)



Serum antibody titers



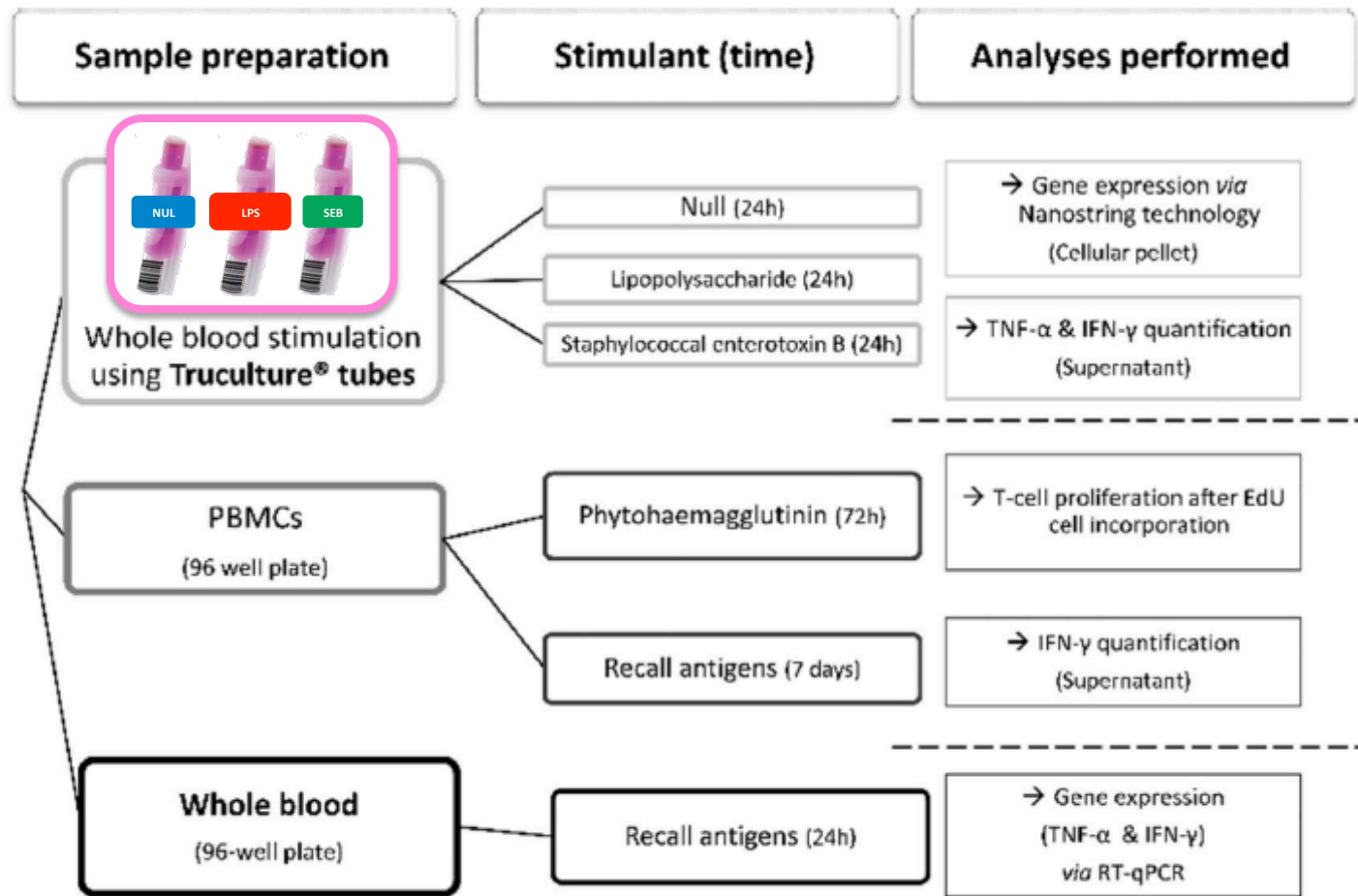
Immune functional assays (FIGHT)



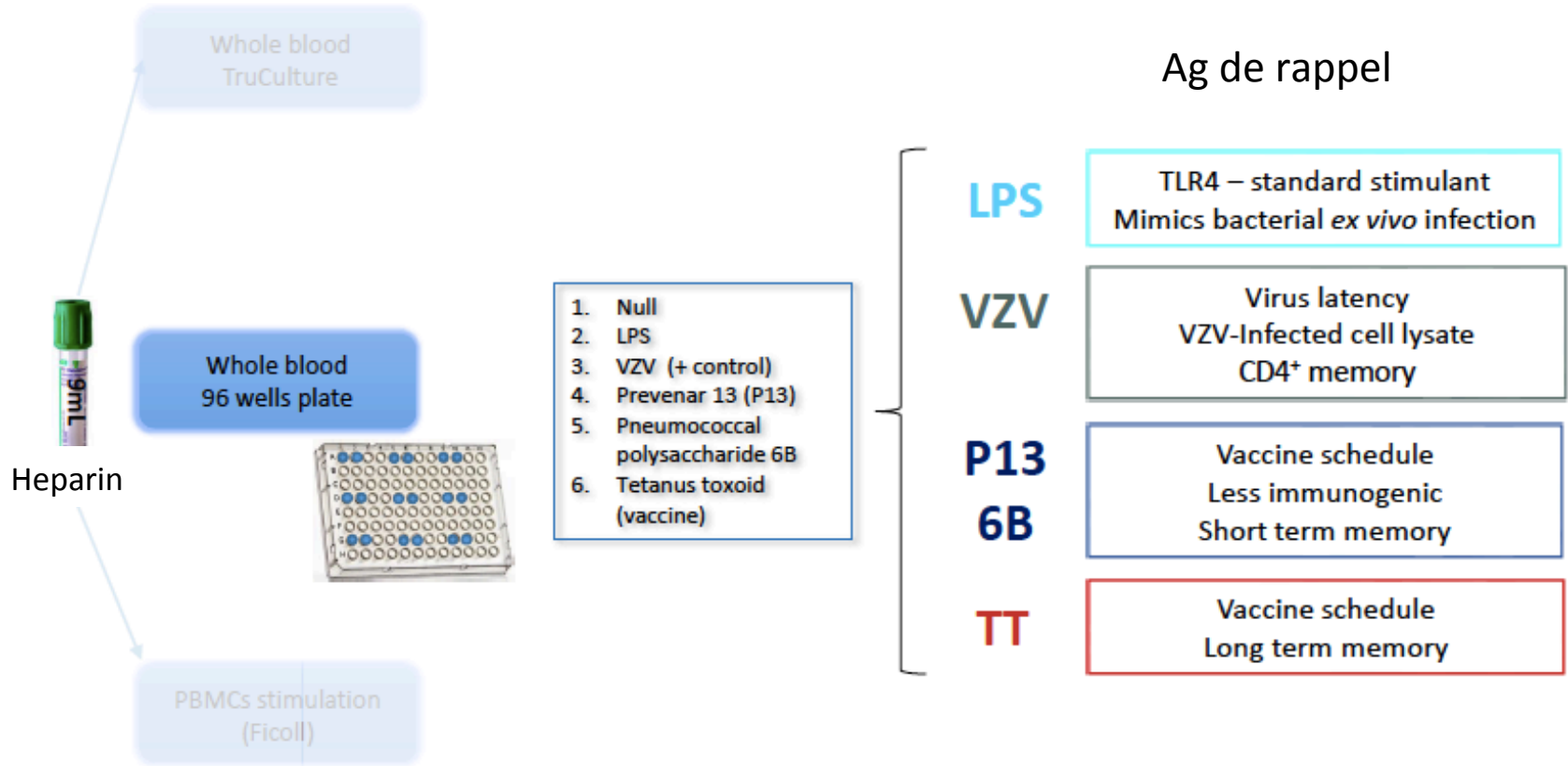
Biobank



Fresh blood sample
Baseline V1
& V2



D0

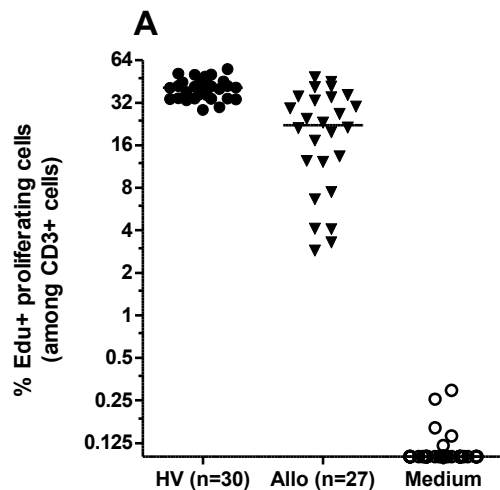


6 mois post-transplantation

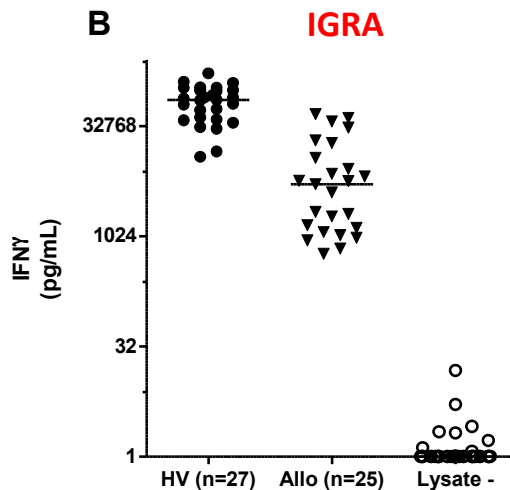
Stimulation non spécifique des PBMC avec la PHA à J+3

→ preuve de concept viabilité du modèle

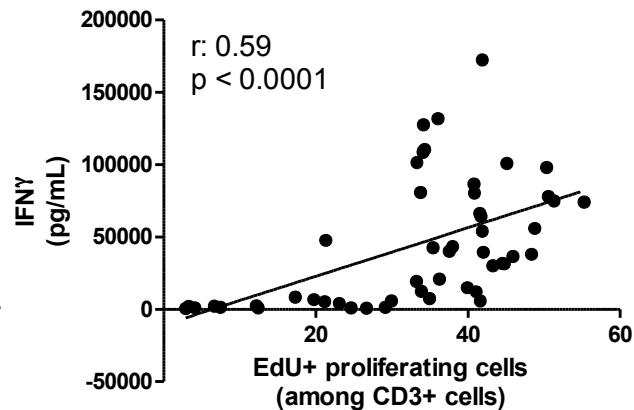
A Prolifération



B Activation IGRA



C Correlation between IFN γ and T-cell Proliferation

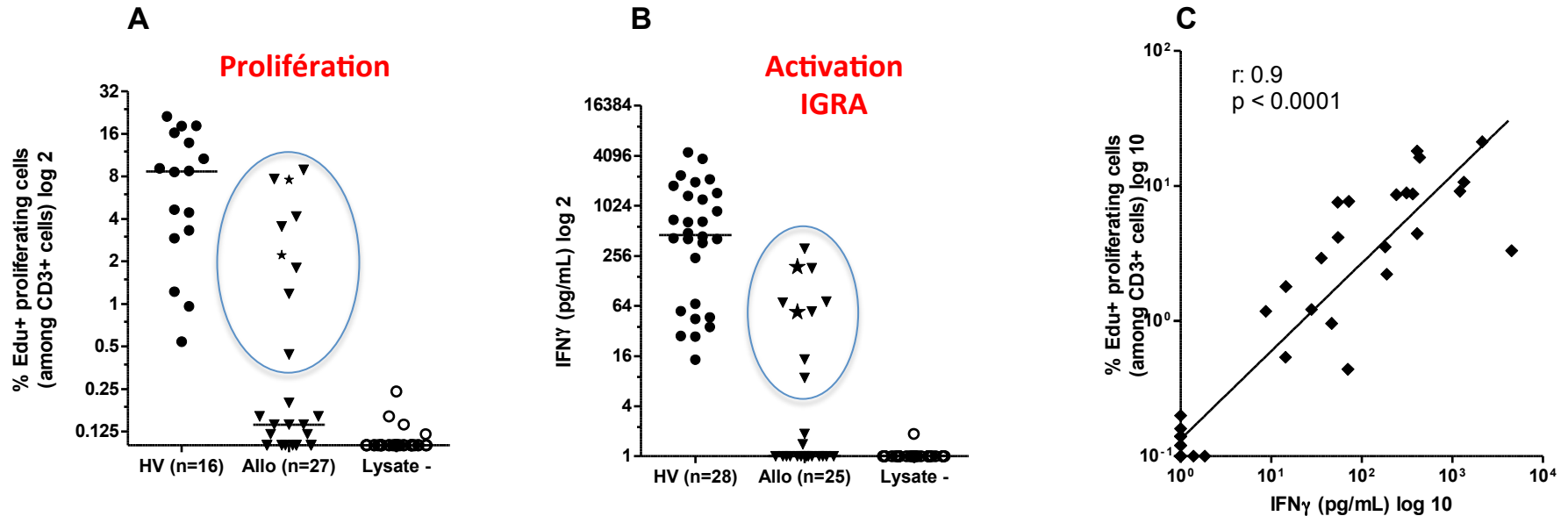


6 mois post-transplantation

Stimulation spécifique des PBMC par le VZV à J+7

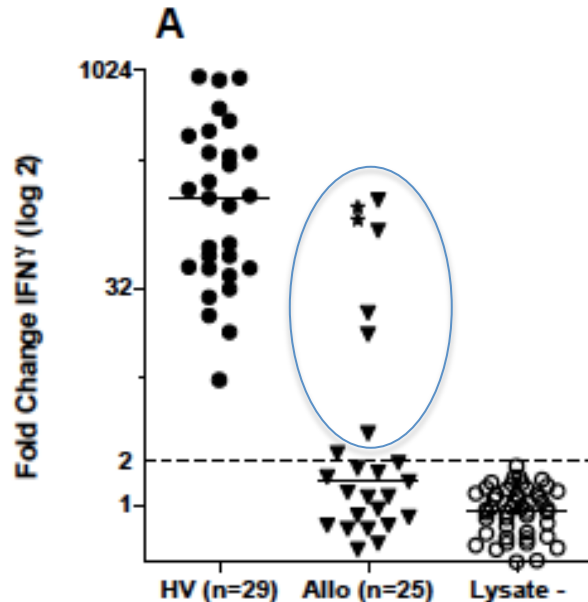
Immunisation IgG anti-VZV 100%

→ Deux sous-gp d'allogreffés : répondeurs (n=9, 33%) et non répondeurs (n=18)



Règle des 3R: Rapidité/Reproductibilité/Routine (?)

→ Mesure de l'activité transcriptionnelle ARNm du gène de l'*IFN-γ* sur sang total de volontaires ains et d'allogreffés à 24h après stimulation par le VZV



Parmi les 9 répondeurs identifiés *via* la méthode gold standard, **7 (80%)** ont une augmentation significative de l'activité transcriptionnelle du gène l'*IFN-γ* à 24h sur sang total
Biomarqueur précoce ?

→ augmentation du nombre de patients...

Prophylaxie ValACV post-transplantation 12 mois ou + ?

M+6: ARNm *IFN- γ* sang total après stimulation spcfq VZV

+

Stop ValACV

-

ValACV

M+12: ARNm *IFN- γ* sang total après stimulation spcfq VZV

+

Stop ValACV

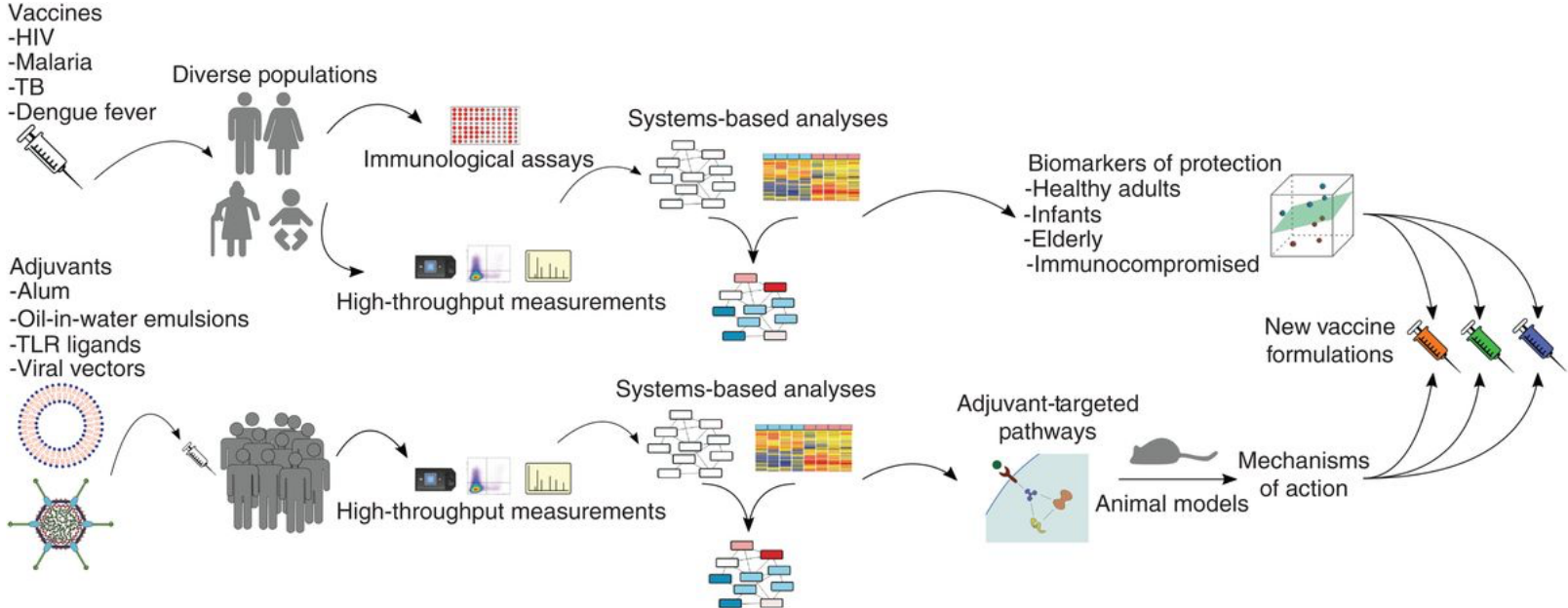
-

Stimulation spcfq PBMC ?

Vaccin inactivé en attente (?)

Amélioration de la prise en charge du patient allogreffé
Application à d'autres types d'immunodépression (autogreffes, TOS)
Outils pour tester vaccin anti-VZV

Systems biology-driven pipeline of vaccine development



Recherche translationnelle

Recherche collaborative “from bedside to bench”

Concepts de systèmes : biologie – immunologie – génétique

Plateformes “Omics”

Recherche couteuse (800 €/time point)

Financement:

- programme Recherche translationnelle en santé PRT-S
- ≠ recherche financée type PHRC

