



# Interactions hôte pathogènes au cours du sepsis: vieux concepts, actualités et perspectives

Mathieu Blot, MD, PhD

MCU-PH Département de Maladies Infectieuses

CHU de DIJON

INSERM UMR1231, équipe Lipness

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

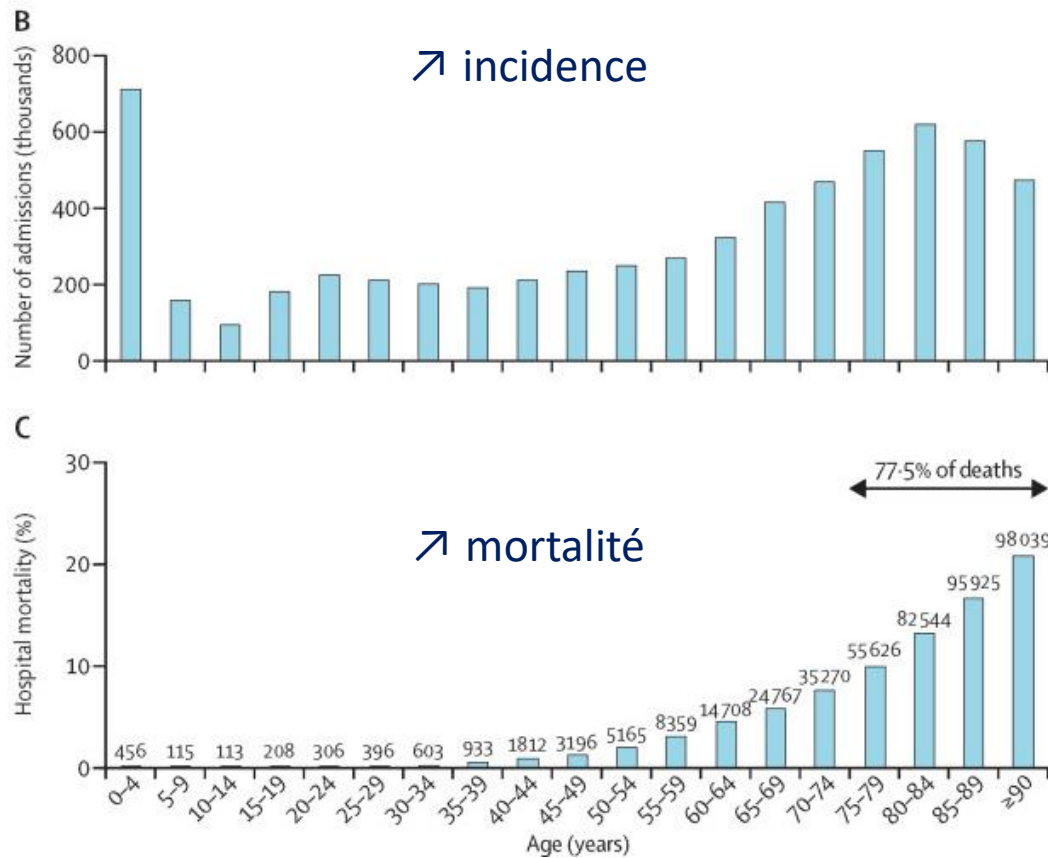
= une infime minorité de cas

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



# Les variables qui pèsent: l'âge+++

1,7 Millions de patients hospitalisés



**...et un cumul de facteurs prédisposants**

Immaturité/sénescence immunitaire  
Immunodépressions

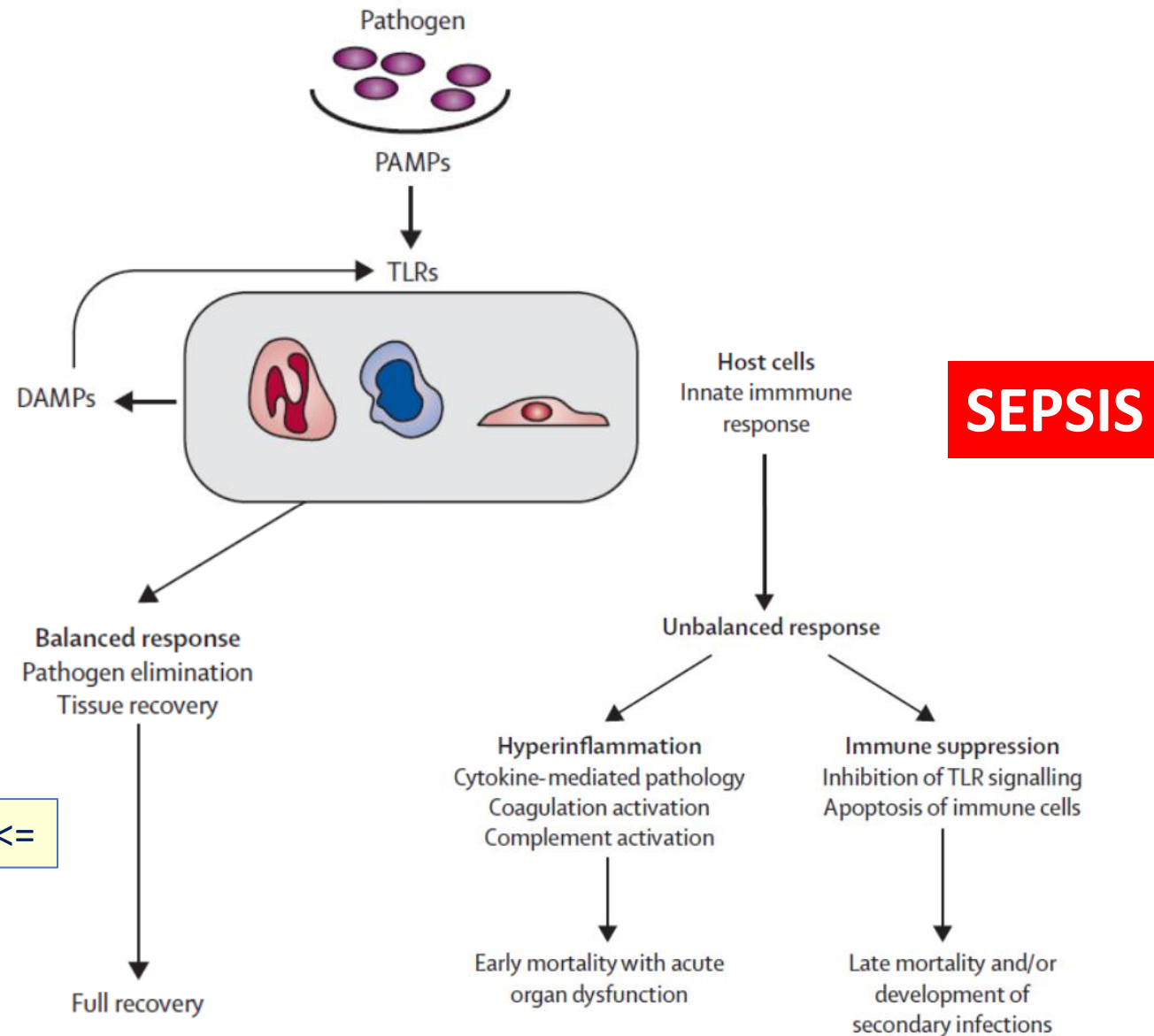
- Primitives/acquises
- Toxiques: tabac, alcool...

Comorbidités

Interventions médicales invasives

...

# Réponse immunitaire innée



La majorité des patients <=

# Déterminants des dysfonctions d'organes

Vieux paradigme  
vision « partielle »

Pathogènes/PAMPs

Dommages  
directs



Réponse immunitaire  
« Cytokine storm »

Dommages tissulaires  
Dysfonction d'organes

...sont aussi mis en jeu:

Activation de la coagulation  
> Phénomènes ischémiques

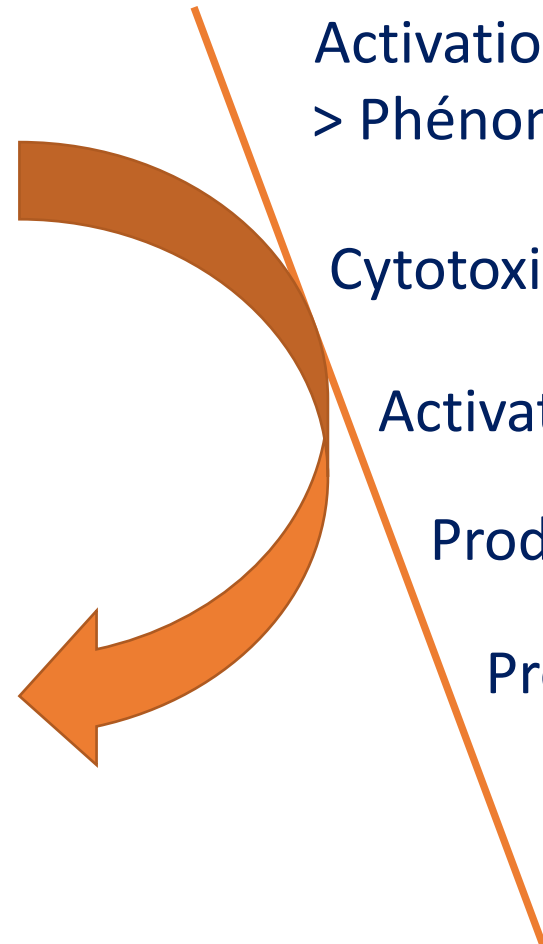
Cytotoxicité cellulaire (LT réactifs...)

Activation du complément

Production de ROS

Protéases (neutrophiles...)

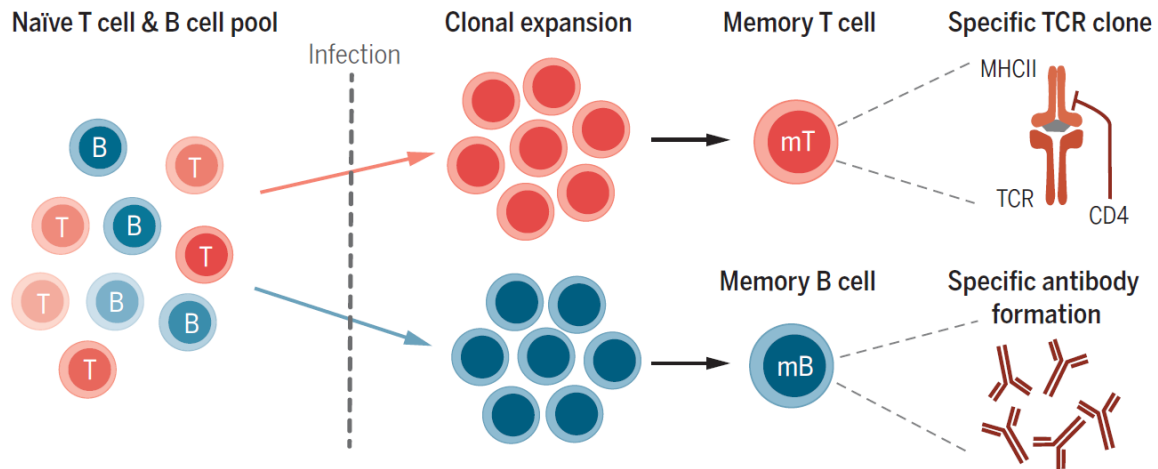
DAMPs (mitochondriaux,  
cytoplasmiques...)



# Immunité mémoire: vieux concepts et actualités

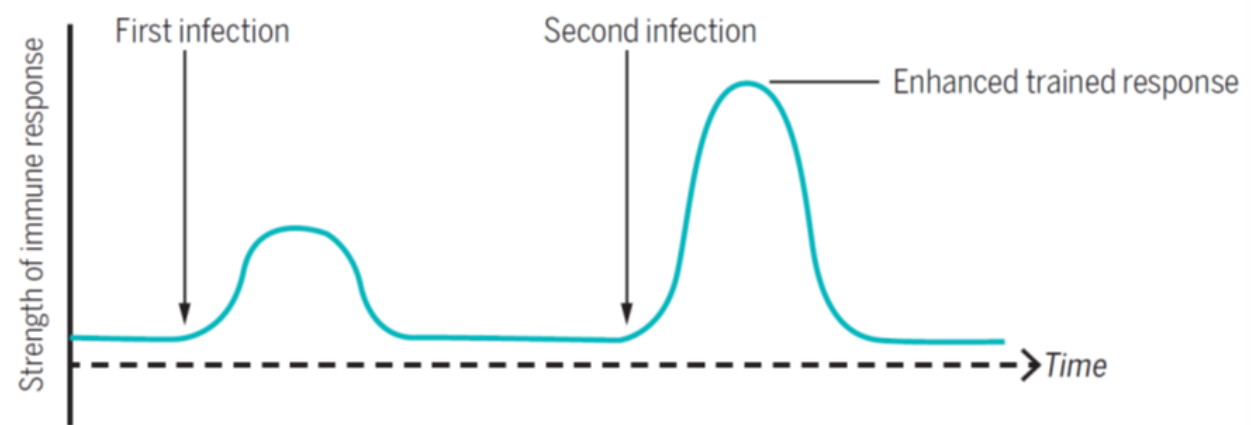
## Schéma classique

### A Classical immunological memory



## Trained immunity ou immunité entraînée

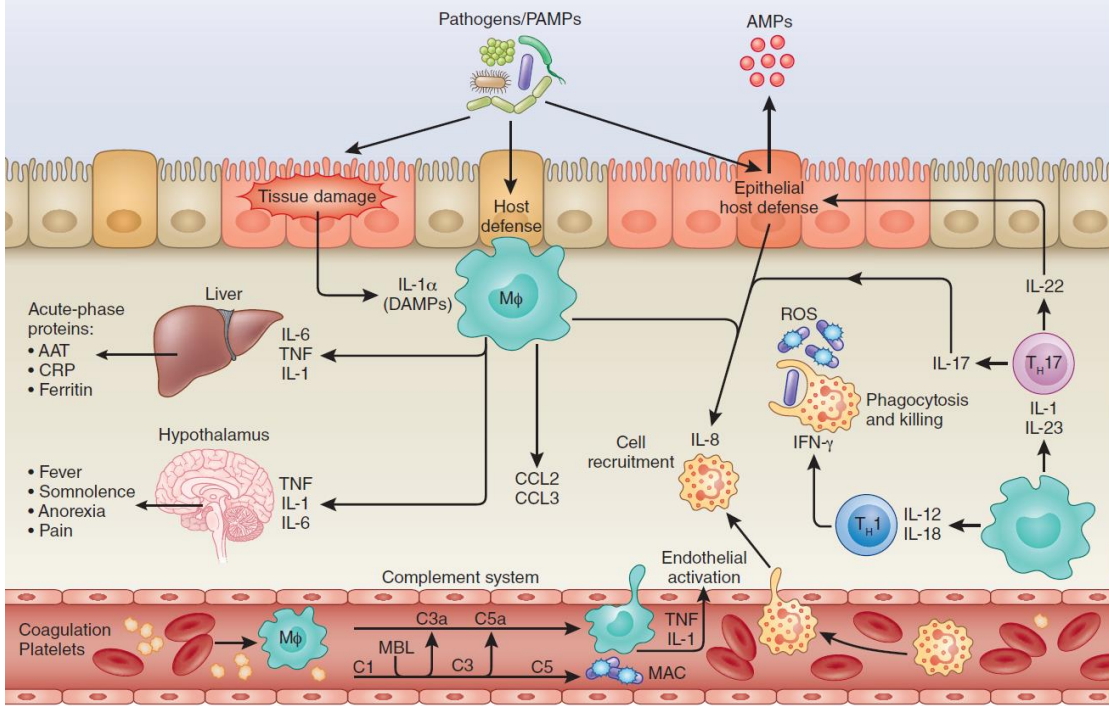
### B Trained immunity: adaptive characteristics of innate immune cells



## Modifications épigénétiques



# Les mauvaises nouvelles



Plus de 150 essais (sepsis)

Thérapies +/- ciblées « anti-inflammatoires »

Résultats négatifs

Netea. Nat Immunol 2017

Hotchkiss Nat Rev Dis Prim 2016

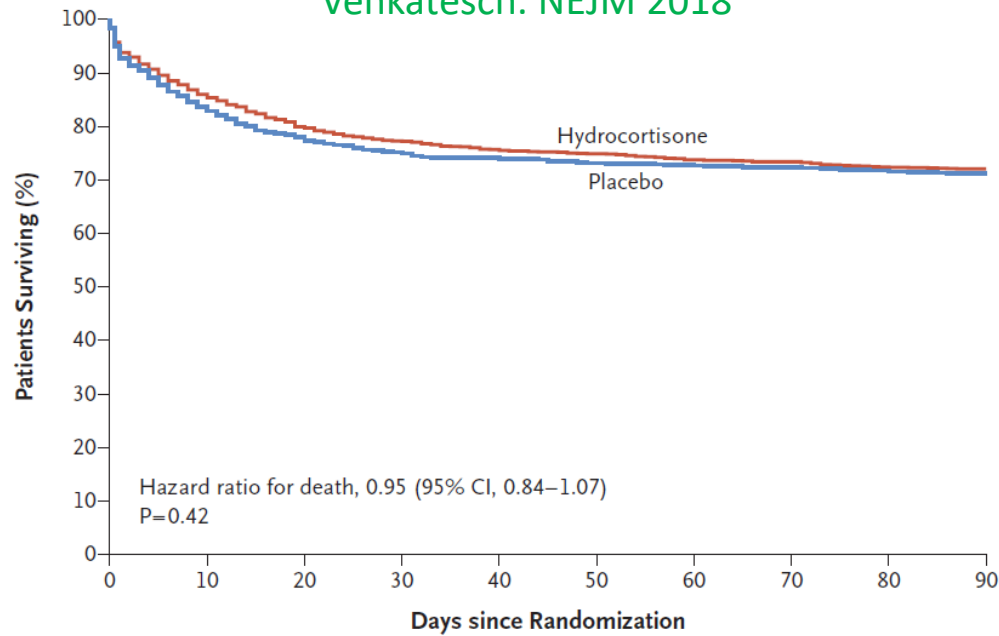
Table 2 | Selected clinical biological response modifiers used in clinical trials for severe sepsis or septic shock

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
			Immunoadhesin	Prospective RCT	Lenercept
IL-1	Receptor antagonist	Prospective RCT	Etanercept	No effect	186
			Anakinra	No effect	186
PAF	PAF antagonist	Prospective RCT	TCV-309	No effect	187,188
			Lexipafant	No effect	188
Eicosanoids	NSAIDs	Prospective RCT	Ibuprofen	No effect	189
			Soluble phospholipase A2 inhibitor	Prospective RCT	Varespladib
C5a	Monoclonal antibody	Prospective RCT	CaCP29	Ongoing	49
			Nitric oxide	L-N-methylarginine	Prospective RCT
Hypercoagulability or disseminated intravascular coagulation	Reducing agents	Prospective RCT	Methylene blue	Modest effect	192
			Activated protein C concentrate	Prospective RCT	Drotrecogin alfa (activated)
Tissue factor pathway inhibitor	Prospective RCT	Tifacogin	No effect	194	
			Antithrombin	Prospective RCT	Antithrombin
Anti-tissue factor antibody	Prospective RCT	ALT-836	No effect	196	
			Heparin	Meta-analysis	Heparin salt
Thrombomodulin	Prospective RCT	ART-123	Modest effect	198	
			Others	Intravenous immunoglobulin	Meta-analysis
Selenium (antioxidant)	Prospective RCT	Selenium	No effect	199	
			Bradykinin antagonists	Prospective RCT	Deltibant
N-acetylcysteine	Meta-analysis	N-acetylcysteine	No effect	201,202	
			Statins	Meta-analysis	Atorvastatin, simvastatin and rovasastatin
Extracorporeal haemoperfusion	Prospective RCT	Adsorber EN500	No effect	203	

# Corticoïdes au cours du sepsis?

## ADRENAL study

Venkatesch. NEJM 2018

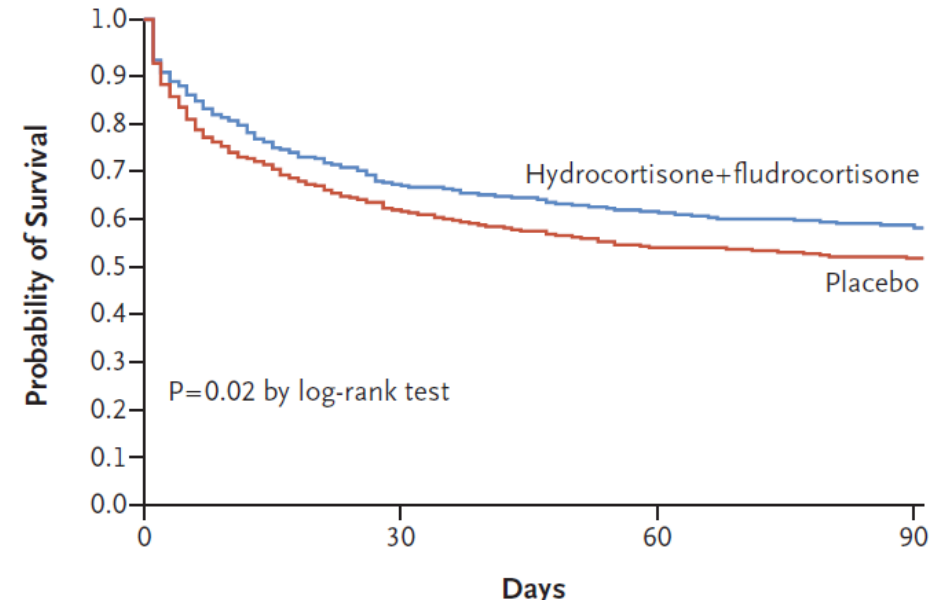


Mortalité J90 = 28% (HC) 29% (PCB)  
Résolution + rapide du choc  
↳ durée ICU

Pneumonies = 35%

## APROCCHSS study

Annane. NEJM 2018

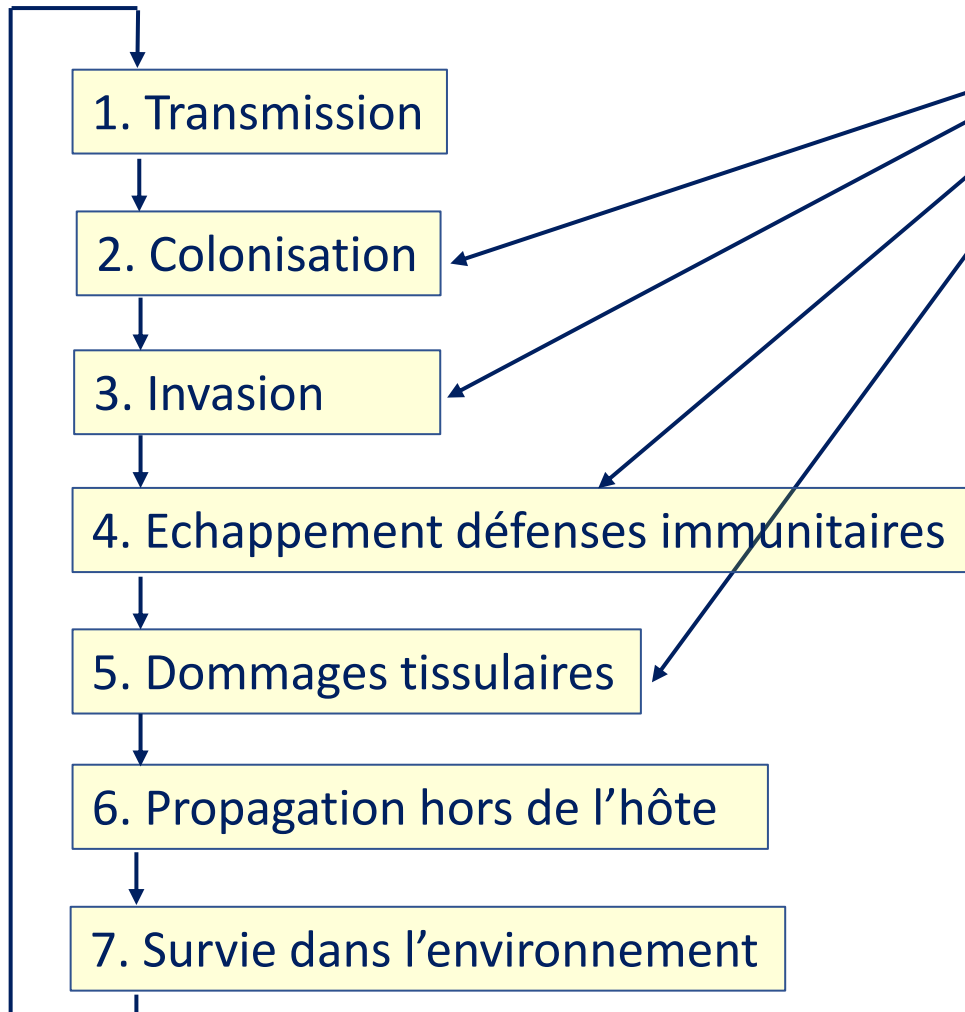


Mortalité J90 = 43% (HC+FC) 49% (PCB)

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



# Des pathogènes...: rôle des facteurs de virulence



## 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*

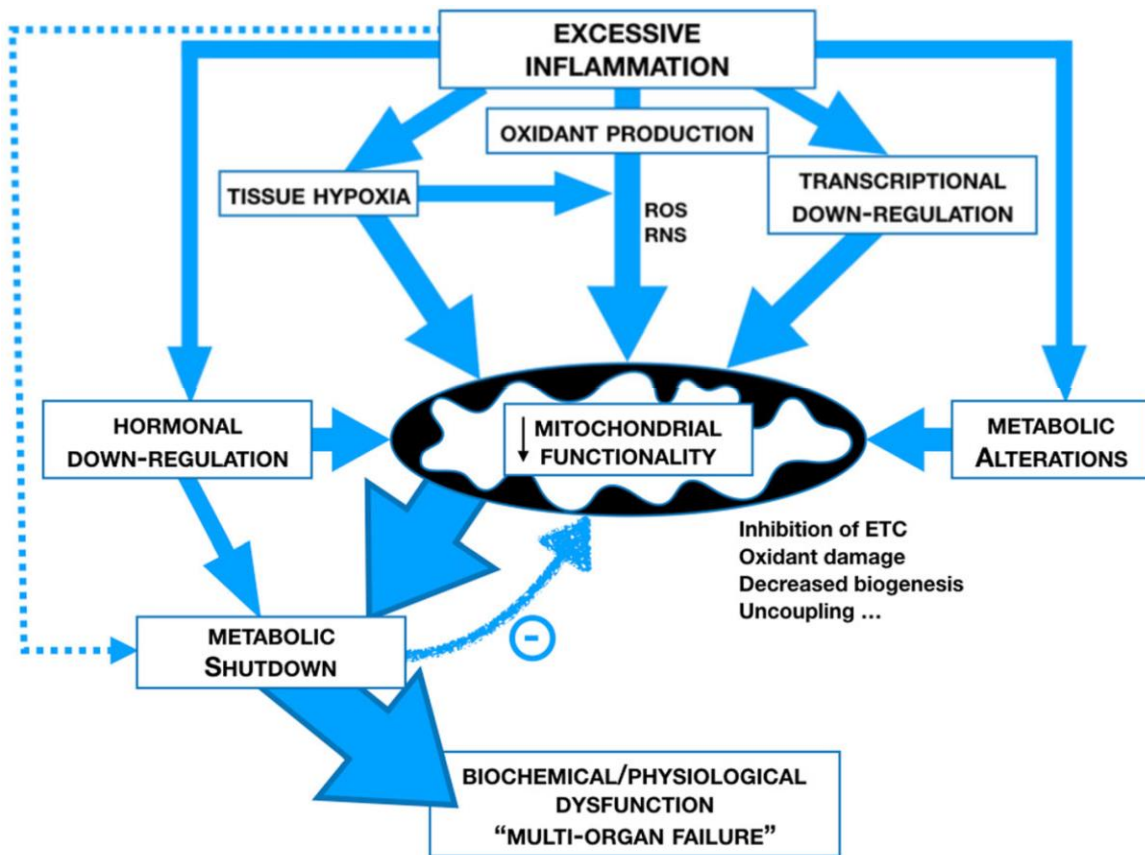
Endotoxine: LPS

Capsule: ∇ phagocytose

Pathogènes intracellulaires

...

# Critical illness and flat batteries



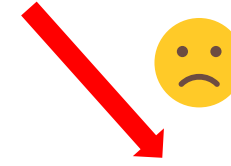
Situation de stress oxydatif (sepsis)



Hibernation cellulaire

↘ activité mitochondriale

↘ du métabolisme



Protège les cellules

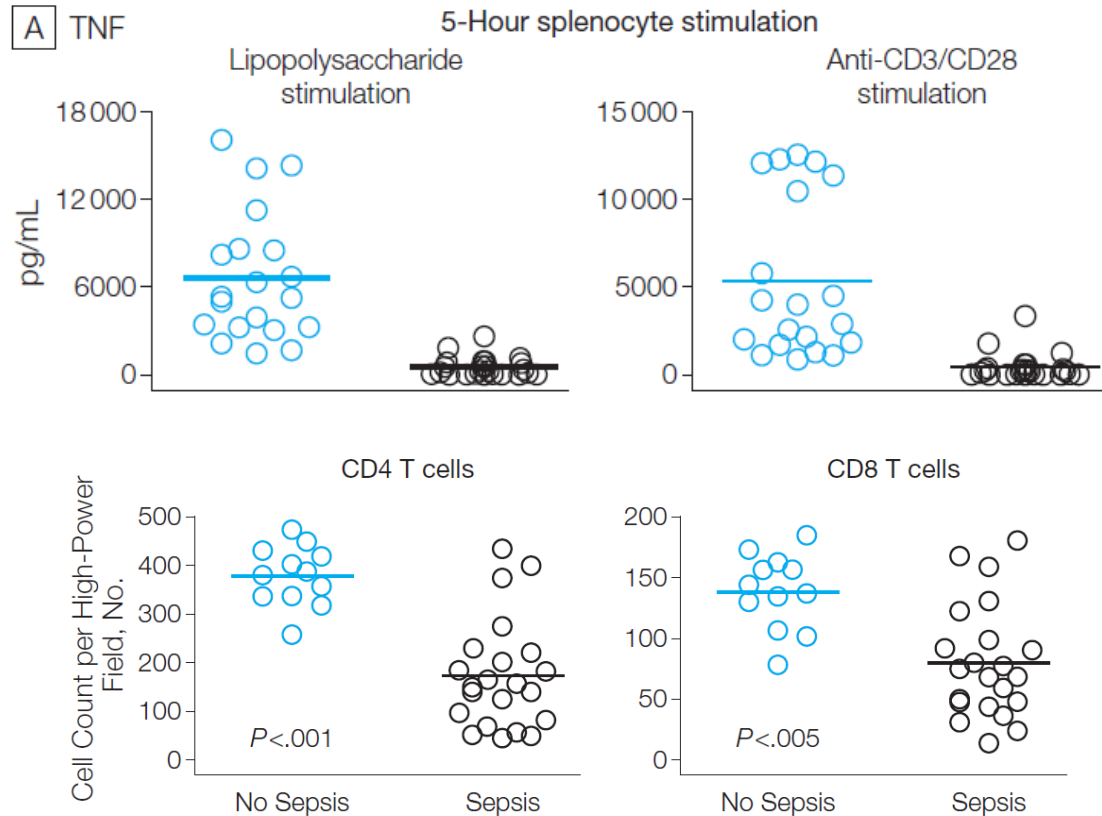
(le temps de l'orage..)

↘ Fonction cellulaires

Dysfonction d'organes  
Dysfonctions immunitaires

# Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure

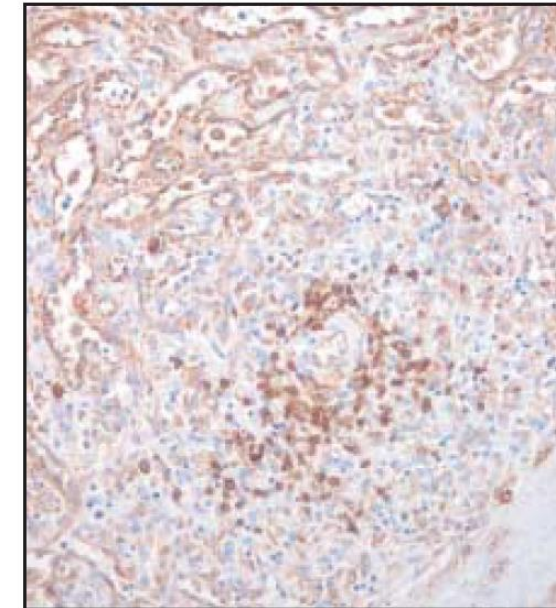
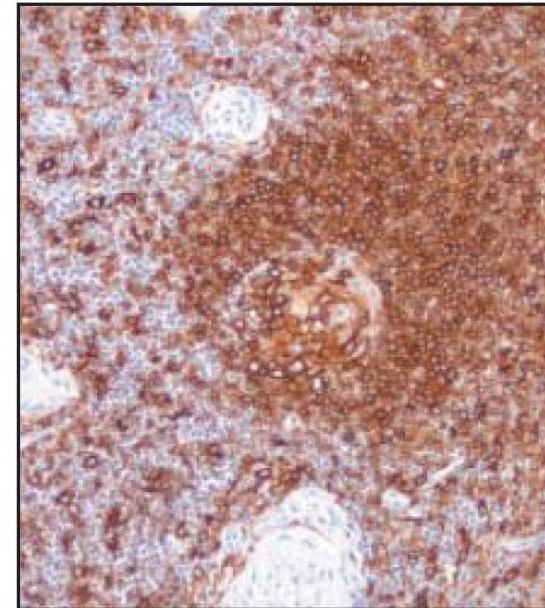
↘ production cytokinique à une stimulation (LPS, CD3)



**A** Immunohistochemical staining for HLA-DR

Control patient

Patient with sepsis

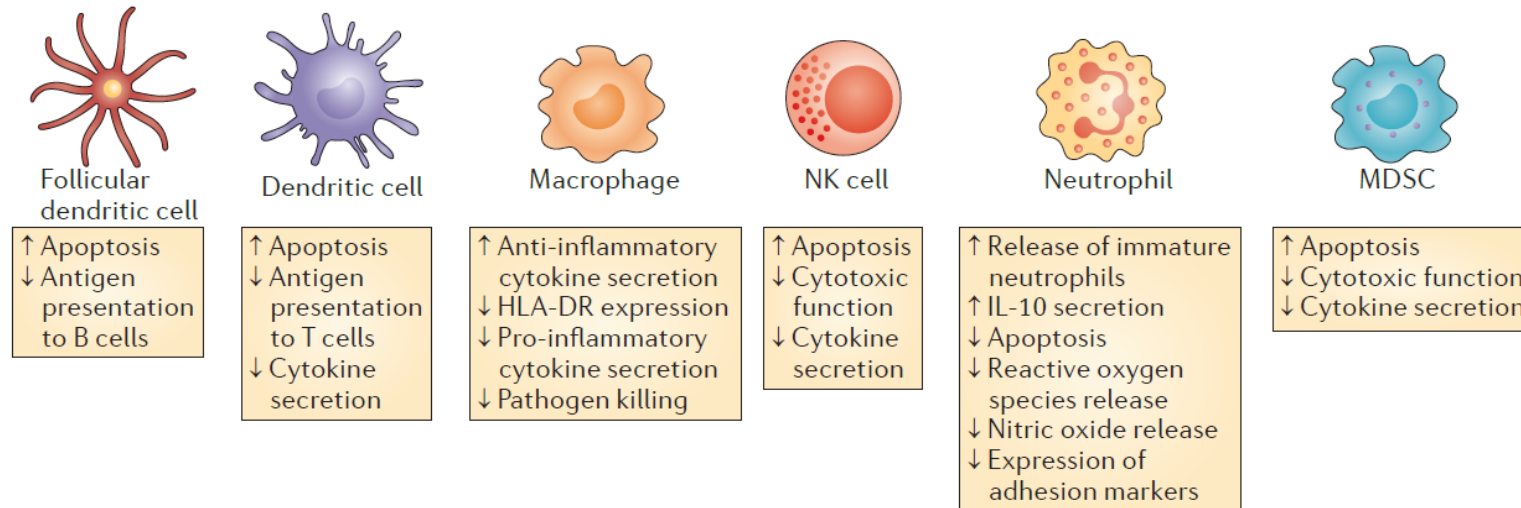


↘ expression HLADR

# Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy

Nombreuses altérations immunitaires quantitatives et qualitatives  
Association avec la survenue d'infections secondaires, et la mortalité

## a Effects of protracted sepsis on the innate immune system



## b Effects of protracted sepsis on the adaptive immune system

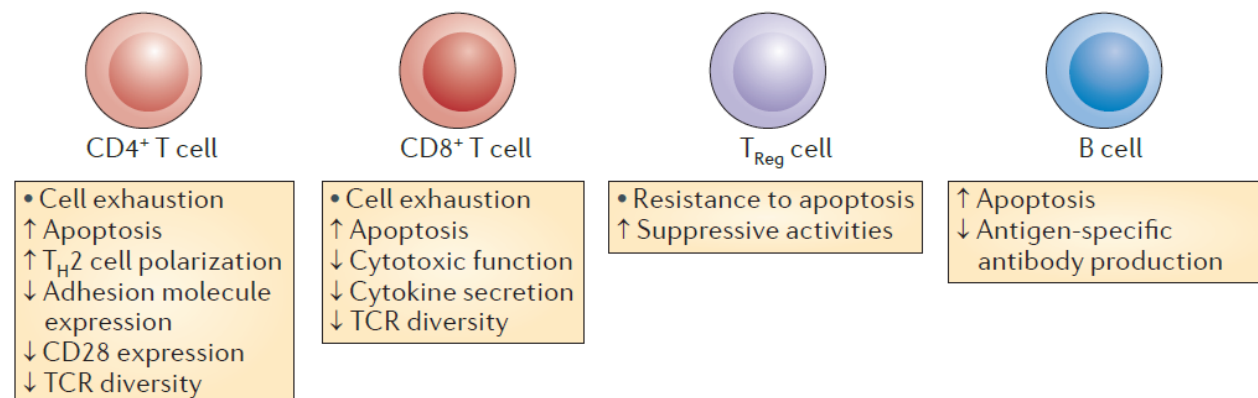


Figure 3 | **Impact of sepsis on innate and adaptive immune cells.** a | Sepsis has diverse and important effects

# Les faits...

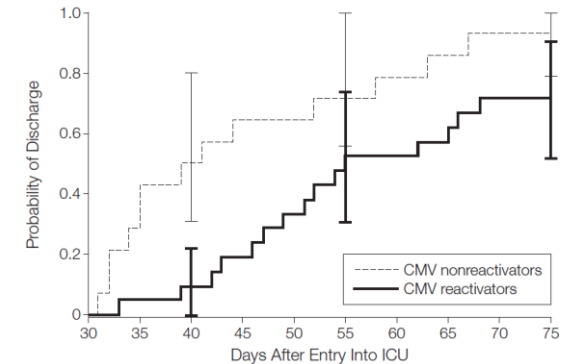
The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate

Otto. Crit Care 2011

Survivants: 1/5 a des hémocs + [15-180j] après le sepsis  
Bactéries opportunistes (16%), Candida (27%)

## Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients

Limaye AP. JAMA 2011



Herpes simplex virus and Cytomegalovirus reactivation among severe ARDS patients under veno-venous ECMO

Hraiech S. Ann Intensiv Care 2019

53% des patients  
ARDS + ECMO

## Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis

CMV (24.2%), EBV (53.2%), HSV (14.1%), HHV-6 (10.4%), and anellovirus (77.5%)

Walton. Plos One 2014

# Immunostimulation au cours du sepsis?

## INF- $\gamma$

-> P. Pickkers, Netherland, Phase III trial (completed?)

## Interleukin 7

-> Francois B. JCI Insight 2018 (phase IIb)

## GM-CSF

-> Meisel et al AJRRCM 2009

-> GRACE study, pediatric sepsis, phase IV trial (phase IV, recruiting)

-> **GM-CSF to Decrease ICU Acquired Infections (GRID) (phase III, completed)**

## PD-L1 inhibitor

-> Hotchkiss RS. CCM 2019 (Phase I)

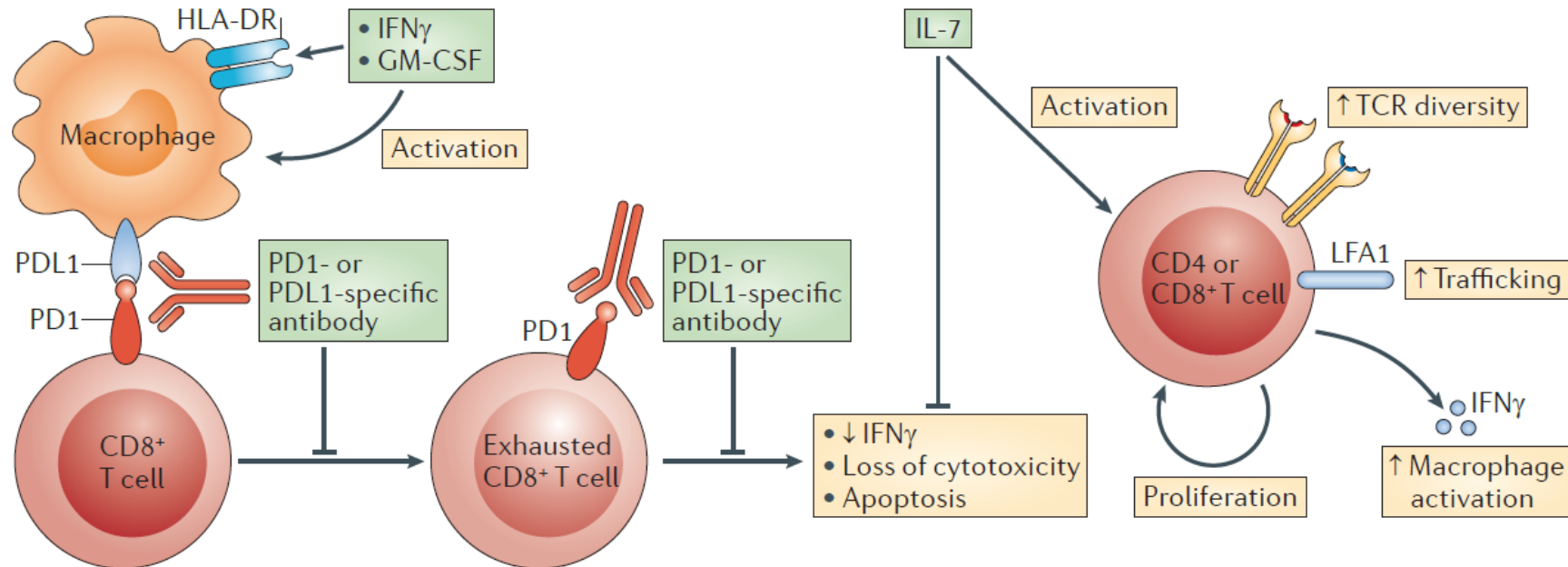
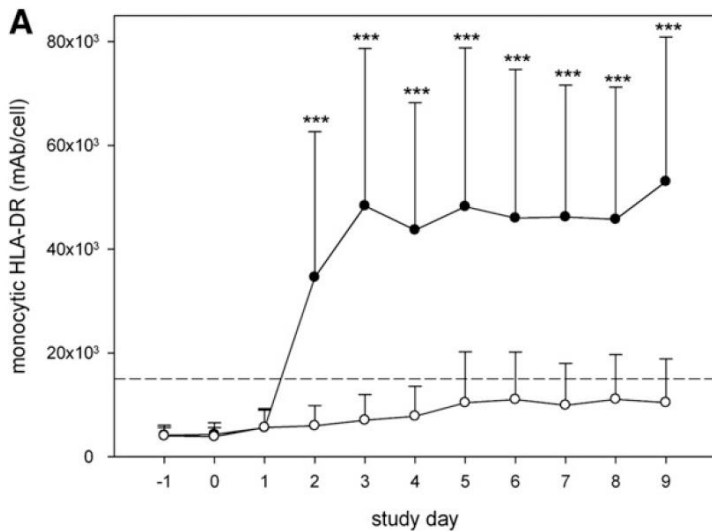


Figure 4 | **Immunotherapy of sepsis.** There are several immunotherapeutic agents that have shown promise in

# Preuves de concept

## GM-CSF, phase II

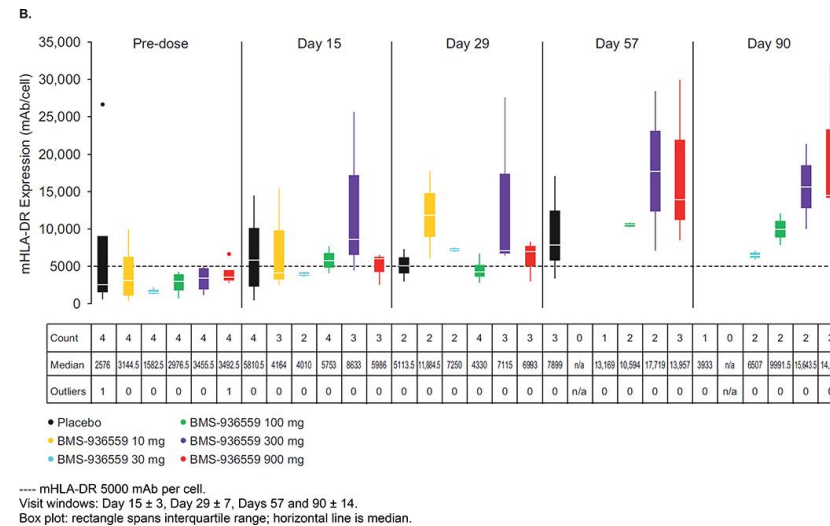
Restaure les marqueurs de compétence monocytaire (HLA-DR, production TNF...)



Meisel. AJRCCM 2009

## Anti PD-L1, phase Ib

↗ expression HLA-DR  
lymphocytes T CD3+

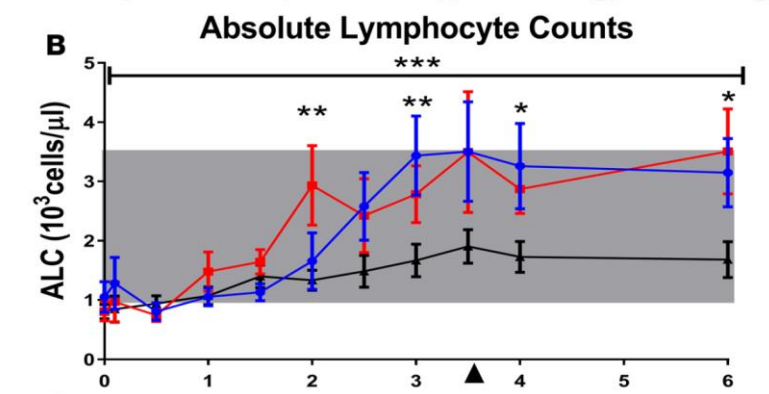
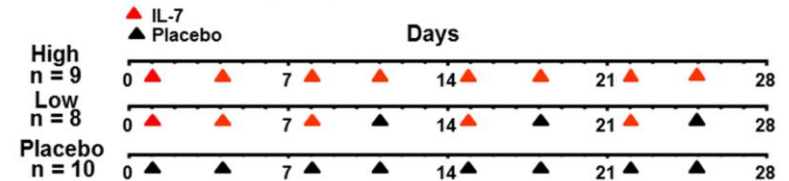


Hotchkiss. CCM 2019

## IL-7, phase IIb

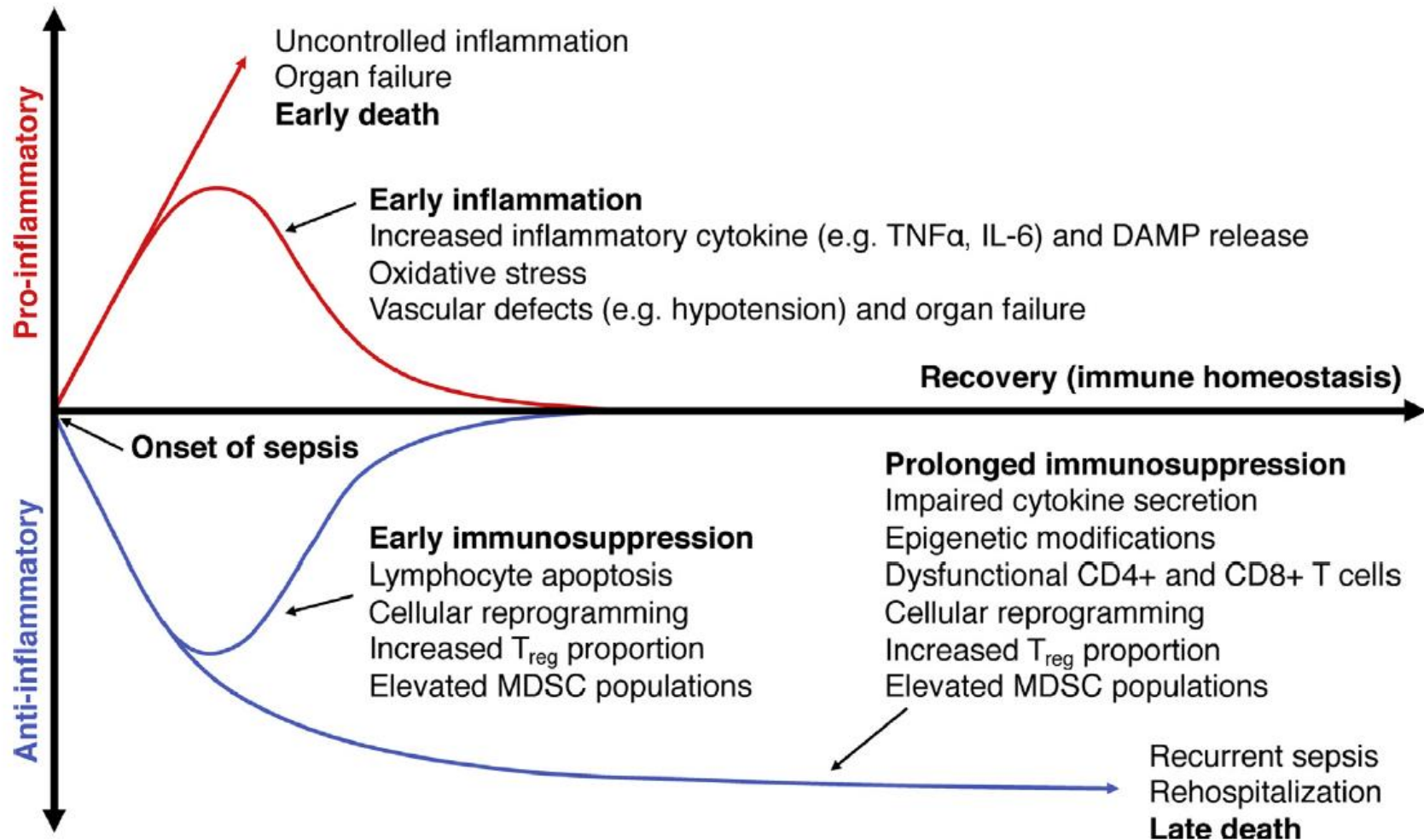
↗ lymphocytes

### A Dosing Regimen: CYT107 vs. Placebo



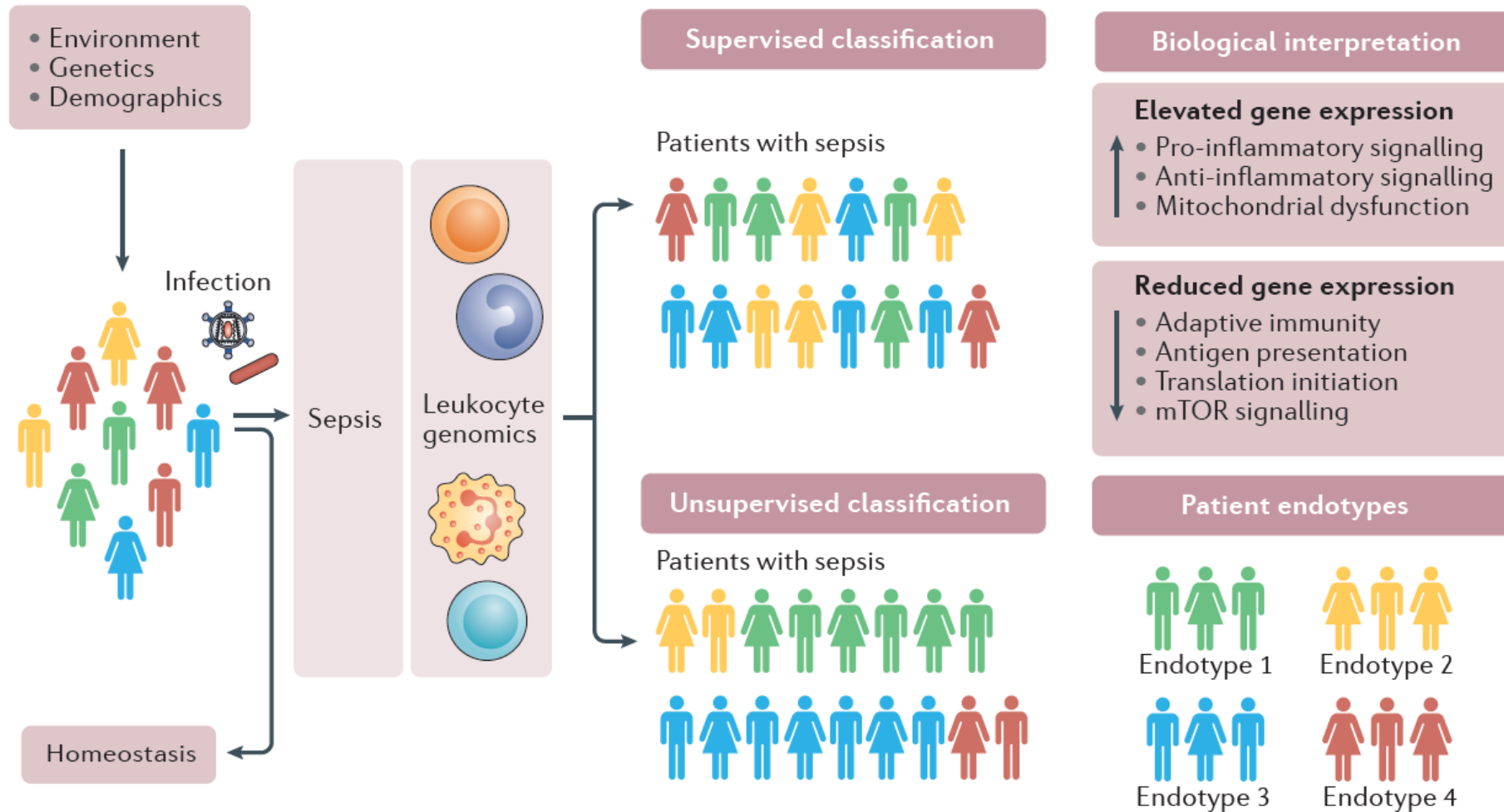
Francois B. JCI Insight 2018

# Mon patient est il « hyper » ou « hypo » inflammatoire? et si les 2 phases se chevauchaient?





# Hétérogénéité des réponses hôtes/pathogènes: vers une approche personnalisée?

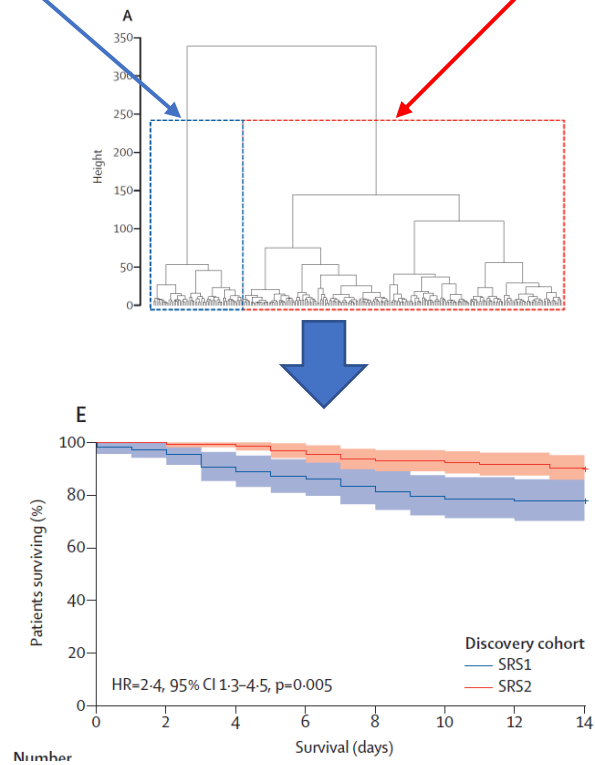


# Des phénotypes ≠ aux pronostics ≠

## 1. Approche transcriptomique

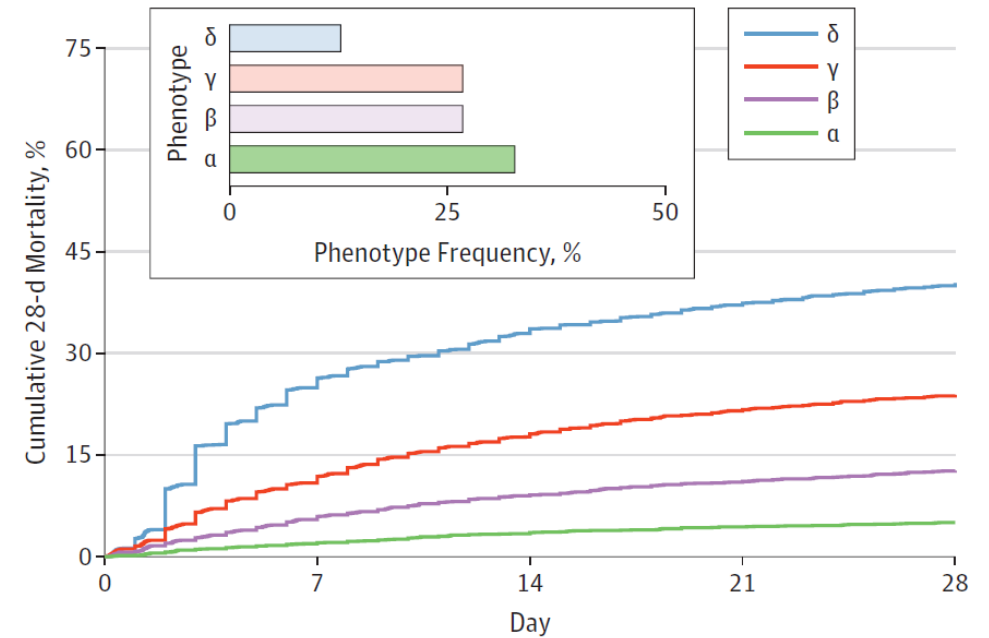
SRS1=Endotype hypoinflammatoire

SRS2=Endotype hyperinflammatoire



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

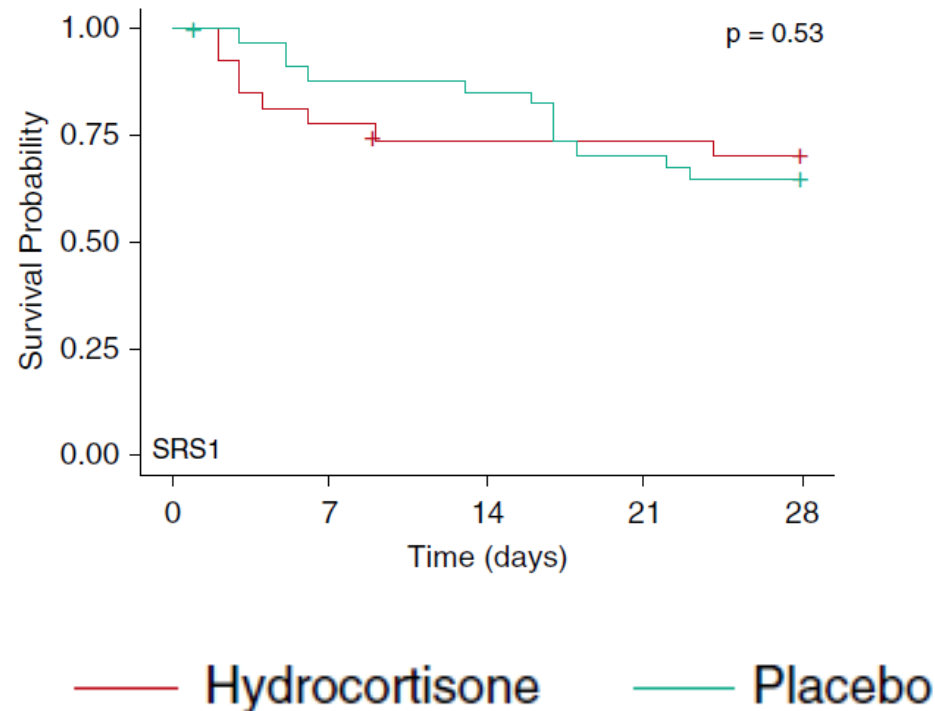
A SENECA derivation cohort (n=16 652)<sup>a</sup>



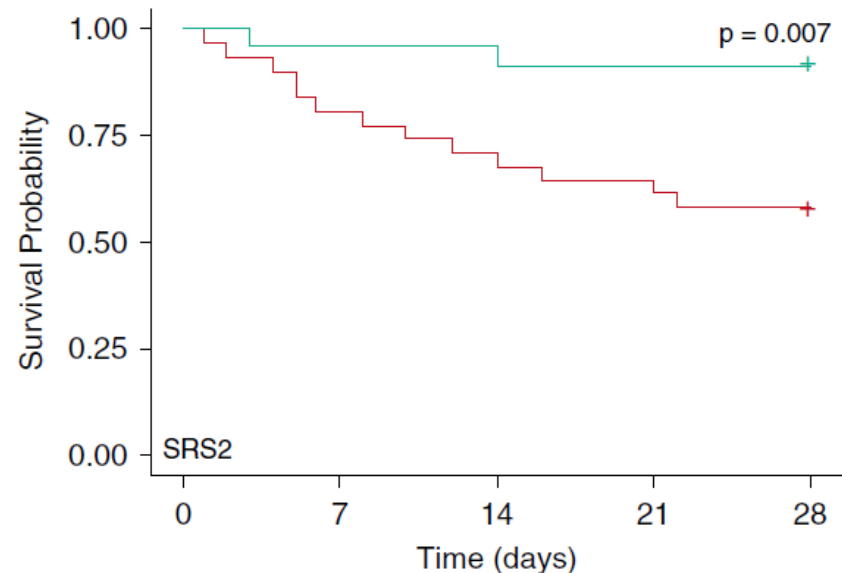
# Phénotypes différents => Réponse différente aux corticoïdes?

Analyse posthoc Essai thérapeutique VANISH  
Randomisation hydrocortisone vs placebo

**SRS1 = endotype hypo-inflammatoire**



**SRS2 = endotype hyper-inflammatoire**



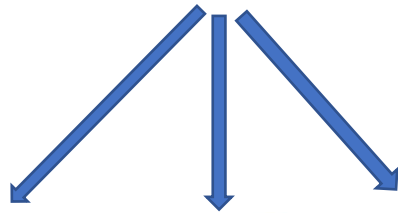
Phénotype SRS2 associé à une surmortalité  
en cas de traitement par corticothérapie

# Vers une médecine personnalisée?

Sans la médecine personnalisée



Même traitement



Bénéfice



Effet délétère



Effets secondaires



Avec une médecine personnalisée



Immune profiling?



Traitement 1



Traitement 2



Standard of care



# Perspectives thérapeutiques

- Perspectives de l'immuno-stimulation:
  - Dans la PEC des bactéries MDR?
  - Chez des patients immuno-compromis?
  - Pour réduire les conséquences post-septiques?

# Take-home message

- Une relation hôte-pathogène complexe
- « Hyper et hypo-inflammation » septiques sont concomitantes
- Dysfonctions d'organes <-> Shutdown bioénergétique « transitoire »
- Hétérogénéité des réponses hôtes/pathogènes
  - Vers une personnalisation de la médecine?
  - Immunothérapie à la carte?
  - Guidée par des biomarqueurs?

Je vous remercie pour votre attention