

Résumé des travaux pour l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches

Benjamin Gaborit - Date de soutenance le 23 Novembre 2023

Contexte scientifique : Enjeux scientifiques concernant l'étude des dysrégulations immunitaires au cours des infections sévères et des infections opportunistes

L'incidence du sepsis et sa mortalité globale sont en constante augmentation depuis ces 20 dernières années malgré l'amélioration de la qualité des soins et la baisse de la mortalité hospitalière. Cette augmentation d'incidence semble en partie liée au vieillissement de la population et à l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés par une maladie onco-hématologique, une transplantation d'organe, une maladie auto-immune ou le VIH. La mortalité globale du sepsis est en partie en lien avec une réponse inflammatoire initiale exacerbée et également liée avec son impact prolongé sur le système immunitaire, définissant un état d'immunodépression secondaire post-septique (IS). Cette IS s'accompagne d'une altération de l'immunité innée et adaptative, associée à un phénomène « d'épuisement lymphocytaire », et d'une activation des lymphocytes T régulateurs CD4+Foxp3+ (Treg). Les mécanismes de cette IS sont encore mal connus. Ainsi, l'appréhension globale des dysrégulations immunitaires au cours des infections sévères et des déficits immunitaires sont des enjeux majeurs pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections sévères. Par ailleurs, la révolution thérapeutique apportée par l'avènement des immunothérapies ciblant la réponse de l'hôte en onco-hématologie a permis de repenser les stratégies thérapeutiques de ces patients présentant un échappement de leur maladie en lien avec l'immunodépression locale et systémique liée à leur cancer. Les infections sévères et chroniques impliquent des mécanismes physiopathologiques proches de celle rencontrée au cours du cancer. Ainsi, la recherche en immuno-infectiologie avec le développement des stratégies d'analyse OMICs est en plein essor dans l'objectif d'optimiser le diagnostic et les stratégies de médecine de précision, d'immuno-monitorage au cours des infections. Le développement d'immunothérapies (anticorps immunomodulateurs, anticorps neutralisants, thérapies ciblées) constitue un champ de développement thérapeutique majeur pour les maladies infectieuses.

Résumé des travaux : Mon activité de recherche sur l'étude des dysrégulations immunitaires au cours des infections sévères s'articule autour de 3 principaux axes de recherche:

1) Étude des dysrégulations immunitaires au cours du sepsis.

Par la mise au point d'un modèle murin original pour l'étude de l'immunodépression induite par le sepsis (à *Staphylococcus aureus*) et l'étude de biocollections de patients pris en charge pour choc septique, j'étudie les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire par les lymphocytes T

régulateurs et leur récepteur de type 2 au TNFR (TNFR2). Ces travaux sont à l'origine d'un projet collaboratif, financé par l'ANR-AAPG 2020 (Projet-TRIS), entre des laboratoires spécialisés en immuno-infectiologie (CRT2I, eq.6 Nantes), dans la biologie des Treg (CIMI Paris, INSERM Toulouse), et en immunologie fondamentale et clinique (CRT2I eq.1 Nantes). Ce projet a pour objectif de mieux comprendre le rôle spécifique du TNFR2 des Treg au cours de l'immunosuppression post-septique pour pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques innovantes axées sur cette voie.

2) Stratégies diagnostiques et d'optimisation thérapeutique des infections sévères chez les patients immunodéprimés.

L'objectif de cet axe de recherche est de permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie des infections opportunistes sévères en fonction des profils d'immunodépression des malades, d'identifier des facteurs pronostiques permettant d'identifier les sous-groupes de patients afin d'optimiser leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. J'ai ainsi étudié plus spécifiquement les pneumopathies sévères en réanimation, la COVID-19, la pneumocystose, ainsi que les stratégies d'épargne antibiotique au cours de la neutropénie fébrile à haut risque en hématologie.

3) Développement d'immunothérapies au cours des infections sévères.

L'objectif de cet axe de recherche est le développement d'immunothérapies innovantes chez l'homme au cours des infections sévères. J'ai réalisé, comme investigateur-coordonateur, la réalisation des études POLYCOR (phase 2a et 2b) visant à évaluer l'efficacité de xénoanticorps polyclonaux (XAV-19) chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Ces études prospectives multicentriques interventionnelles randomisées ont obtenu en décembre 2020 le label «Priorité nationale de recherche» par le comité de pilotage national des essais thérapeutiques (CAPNET). La phase 2a de l'étude, une étude de première administration chez l'homme, a permis d'évaluer la tolérance du XAV-19 et de déterminer la posologie nécessaire à la réalisation de la phase 2b pour la recherche d'efficacité chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Dans la phase 2b, étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, impliquant 398 patients hospitalisés randomisés atteints de pneumonie Covid-19 nécessitant une supplémentation en oxygène à faible débit, nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant le taux de dégradation respiratoire sévère ou de décès entre le groupe XAV-19 et le groupe placebo au jour 15. Les données de cette étude suggèrent un possible effet neutralisant chez l'homme pouvant justifier de nouvelles explorations complémentaires chez des patients à un stade plus précoce de la maladie. Ce projet a également permis la constitution de biocollections : virologique (suivi longitudinal), pharmacocinétique et immunologique (Plasma, PBMC) à l'origine d'études ancillaires pharmacologiques et immuno-virologiques.