

Faire face à la menace infectieuse en réanimation : de la veille épidémiologique à l'innovation. Actes du séminaire de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française (5 décembre 2017)

Facing Infectious Threat in the ICU: from Epidemiological Monitoring to Innovation — Translational Research Meeting of the French Intensive Care Society (December 5, 2017)

F. Pène · E. Azabou · B. Jung · S. Gibot · A. Guillon · G. Monneret · S. Silva · F.S. Taccone · J. Textoris · F. Uhel · L. Zafrani · N. de Prost ·
pour la Commission de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française

Reçu le 26 mars 2018 ; accepté le 29 mars 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Le séminaire annuel de la Commission de recherche translationnelle de la SRLF a pour but de réunir des cliniciens et scientifiques autour de grandes thématiques de recherche en médecine intensive et réanimation. La quatrième édition du séminaire a porté sur l'infectiologie, thématique au centre des préoccupations des réanimateurs. Les interventions se sont ainsi focalisées sur des aspects

aussi divers que les relations hôtes–pathogènes, la contribution de pathogènes dans des pathologies habituellement considérées comme non infectieuses, l'émergence de nouveaux risques infectieux, les avancées technologiques du diagnostic moléculaire des infections et le développement de stratégies antibactériennes alternatives à l'antibiothérapie classique.

F. Pène (✉)
Hôpital Cochin, université Paris-Descartes, institut Cochin,
AP–HP, Inserm U1016, F-75014 Paris, France
e-mail : frederic.pene@aphp.fr

E. Azabou
Laboratoire de neurophysiologie,
hôpital Raymond-Poincaré,
AP–HP, F-92380 Garches, France

Inserm UMR 1173, Infection et inflammation chronique (2IC),
université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, F-78000
Versailles, France

B. Jung
Département de médecine intensive et réanimation,
hôpital Lapeyronie, Inserm U1046,
CNRS U9234 (PhyMedExp),
F-34090 Montpellier, France

S. Gibot
Service de réanimation médicale,
hôpital Central, CHU de Nancy,
F-54035 Nancy, France

A. Guillon
Service de médecine intensive réanimation,
CHU de Tours, Inserm U1100,
centre d'étude des pathologies respiratoires,
F-37000 Tours, France

G. Monneret
Laboratoire d'immunologie,
hôpital Édouard-Herriot, F-69003 Lyon, France

S. Silva
Réanimation URM & ToNIC (Toulouse Neuroimaging Center),
Inserm UMR 1214, CHU Purpan, F-31300 Toulouse, France

F.S. Taccone
Service de soins intensifs et réanimation,
hôpital Erasme, B-1070 Bruxelles, Belgique

J. Textoris
EA7426 “Pathophysiology of Injury-Induced immunosuppression”,
Anesthesiology and Critical Care Medicine,
hospices civils de Lyon,
université Claude-Bernard–Lyon-I, bioMérieux,
F-69003 Lyon, France

F. Uhel
Service de réanimation médicale et infectieuse,
hôpital Pontchaillou, F-35000 Rennes, France

L. Zafrani
Hôpital Saint-Louis, AP–HP,
université Paris-Diderot, F-75010 Paris, France

N. de Prost
Service de réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor,
AP–HP, université Paris-Est-Créteil, F-94010 Créteil, France

Mots clés Infection · Microbiote · Virulence · Diagnostic moléculaire · Traitement antimicrobien

Abstract The annual seminar of the Translational Research Committee of the French Intensive Care Society is aimed at bringing together physicians and scientists to answer relevant research questions in the field of intensive care medicine. The fourth edition of the meeting was related to infectious diseases, and focused on various concerns in critically ill patients, including host–pathogen relationships, the potential role of pathogens in diseases classically viewed as non-infectious, emerging infectious threats, technological advances in the molecular diagnosis of infections, and the development of alternative anti-bacterial strategies besides classical antibiotic chemotherapy.

Keywords Infection · Microbiota · Virulence · Molecular diagnosis · Antimicrobial treatment

Introduction

La réanimation médicale s’est développée essentiellement en réponse à des pathologies infectieuses sévères responsables de défaillances d’organes. Les réanimateurs se retrouvent ainsi souvent en première ligne pour la prise en charge de nouvelles menaces infectieuses liées à des pathogènes virulents émergents ou à des bactéries de plus en plus résistantes. Ces infections représentent des défis récurrents pour appréhender les mécanismes de pathogénicité et identifier des solutions innovantes de diagnostic et de traitement. Le quatrième séminaire de recherche translationnelle s’est ainsi focalisé sur diverses questions d’intérêt en réanimation, mais aussi au-delà, telles que les relations hôtes–pathogènes, la contribution de pathogènes dans des pathologies classiquement considérées comme non infectieuses, l’émergence de nouveaux risques infectieux, les avancées technologiques du diagnostic moléculaire des infections et le développement de stratégies antibactériennes alternatives à l’antibiothérapie classique.

Le méningocoque, cet illustre inconnu

(D’après la communication de Sandrine Bourdoulous, Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR 8104, université Paris-Descartes, Paris, France)

Neisseria meningitidis est une bactérie à Gram négatif capsulée, dont la pathogénicité est exclusivement humaine, pouvant être à l’origine d’infections invasives sévères : purpura fulminans ou méningite purulente, éventuellement associés, dont la mortalité globale est de l’ordre de 10 à 20 %. Dans les deux cas, la bactérie atteint le compartiment

sanguin à partir d’un portage oropharyngé asymptomatique. Un tableau de purpura fulminans se développe lorsque la bactérie envahit l’endothélium, provoquant ainsi des dysfonctions endothéliales sévères (notamment des altérations de la voie de la protéine C) qui, en présence d’anomalies intravasculaires de la coagulation (coagulation intravasculaire disséminée), vont aboutir à une thrombose microvasculaire. La méningite résulte du passage de la bactérie à travers la barrière hématoencéphalique (BHE). La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l’occlusion microvasculaire et le franchissement de la BHE pourrait permettre l’identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Les méningocoques interagissent avec les cellules endothéliales grâce à leur pili de type IV, dont la structure est dynamique et contrôlée par des ATPases déterminant leur élongation ou leur rétraction. L’interaction des pili de type IV avec les cellules endothéliales est dépendante de CD147, un récepteur appartenant à la superfamille des immunoglobulines, ainsi que du récepteur β 2-adrénérique [1]. Cette interaction induit l’activation de voies de signalisation cellulaires qui vont entraîner une protrusion de la cellule endothéliale, permettant à la bactérie d’y adhérer fermement, et in fine une lésion de la cellule endothéliale et de la membrane basale [2,3]. La réponse de la cellule endothéliale cérébrale est différente de celle de la cellule endothéliale périphérique, expliquant que les manifestations régionales soient différentes (franchissement de la BHE par la bactérie versus occlusion microvasculaire). Parmi les stratégies thérapeutiques ciblant les pili de type IV, dont l’objectif serait de limiter l’interaction de la bactérie et de l’endothélium, les phénothiazines semblent particulièrement prometteuses. Ces molécules permettent l’inhibition des pili de type IV en inhibant la calmoduline et permettent de disperser des agrégats de méningocoque in vitro et de préserver l’intégrité de la membrane basale et des jonctions intercellulaires. Ces données encouragent la poursuite des recherches visant à démontrer le bénéfice de stratégies ciblant les pili de type IV comme traitement adjuvant à l’antibiothérapie au cours des infections invasives à méningocoque.

L’entéropathogène *Shigella flexneri* et son interaction avec la chromatine de l’hôte

(D’après la communication de Laurence Arbibe, institut Necker–Enfants-malades, Inserm U1151, équipe plasticité du génome et infection, Paris, France)

Shigella flexneri est une bactérie à Gram négatif entéro-invasive hautement infectieuse. C’est une cause majeure de diarrhée dans le monde, responsable de près d’un million de décès par an, en particulier chez l’enfant. L’étude de la pathogénicité de la bactérie permet d’appréhender les mécanismes de continence et de rupture de la barrière intestinale.

Le microbiote intestinal est composé majoritairement de bactéries anaérobies strictes firmicutes et bacteroidetes. Il est indispensable à la maturation du système immunitaire et confère une résistance physiologique contre les entérobactéries invasives [4]. Afin d'accéder à sa niche épithéliale colique, *Shigella* va tout d'abord induire une dysbiose, c'est-à-dire un déséquilibre du microbiote. Elle accède ensuite à la muqueuse intestinale à travers les cellules M, dépourvues de microvillosités et peu couvertes de mucus, et colonise enfin les entérocytes par leur pôle basolatéral [5]. La prolifération de *Shigella* s'accompagne initialement d'une production de cytokines inflammatoires par la cellule infectée, mais aussi par les cellules adjacentes (effet *bystander*) [6]. L'afflux de polynucléaires neutrophiles secondaire à l'inflammation contribue à affaiblir les jonctions serrées intercellulaires pour favoriser d'autant plus l'invasion de la muqueuse intestinale par *Shigella* [5].

Afin de proliférer, *Shigella* doit cependant moduler la réponse immunitaire et assurer la survie de sa niche épithéliale. Elle est ainsi capable de bloquer l'apoptose de la cellule infectée en inactivant le suppresseur de tumeur p53 [7]. *Shigella* possède par ailleurs un appareil de sécrétion de type 3 qui agit comme une seringue moléculaire permettant d'injecter des protéines de virulence à l'intérieur de la cellule cible. Parmi celles-ci, OspF est une protéine effectrice ayant une affinité particulière pour le noyau cellulaire [8]. En inactivant la voie de signalisation MAPK, elle peut moduler l'expression d'un groupe de cytokines inflammatoires. OspF est tout d'abord capable de déphosphoryler les MAPK de façon irréversible. Cette protéine est également capable de se lier à la chromatine cellulaire de l'hôte. La chromatine regroupe un ensemble de protéines permettant à l'ADN d'être compacté dans le noyau des cellules. Les modifications biochimiques de la chromatine en réponse à des stress environnementaux induisent des changements de conformation et régulent ainsi l'expression des gènes, phénomène connu sous le terme de régulation épigénétique. OspF est capable d'agir sur la chromatine en déphosphorylant le régulateur épigénétique HP1. Cette interaction aboutit à la répression de l'expression de gènes de l'inflammation, en particulier l'*IL-8*, et permet de limiter le développement de la réponse immunitaire innée. En agissant directement sur la régulation épigénétique des cellules infectées, *Shigella* est ainsi capable de moduler la réponse immunitaire et d'assurer sa prolifération au sein de la niche épithéliale intestinale.

Sepsis et cancer, les mondes parallèles

(D'après la communication de Frédéric Pène, hôpital Cochin, AP-HP, université Paris-Descartes, institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France)

Cancer et maladies infectieuses entretiennent de complexes interactions réciproques, sous-tendues par des dysfonctions immunitaires acquises très similaires [9]. Chez les patients d'oncohématologie, de multiples facteurs intrinsèques et extrinsèques imposés par la maladie sous-jacente ou par l'agression thérapeutique inhérente contribuent à une susceptibilité accrue envers des complications infectieuses très variées. Inversement, l'origine infectieuse de certains cancers est maintenant bien démontrée pour des pathogènes aussi divers que des bactéries, des virus ou des parasites dotés d'un potentiel procarcinogène direct (intégration génomique, stimulation clonale) ou indirect par le biais d'une inflammation chronique. En revanche, le rôle d'une intense réponse inflammatoire aiguë telle qu'observée au cours du sepsis sur le développement tumoral représente un champ de recherche encore mal investigué.

Alors que la vision de la physiopathologie immune du sepsis a longtemps été restreinte à une réponse inflammatoire exclusive, de nombreuses observations cliniques et expérimentales témoignent d'une réponse immunosuppressive complexe associant des anomalies quantitatives et fonctionnelles des cellules de l'immunité innée et adaptative. Le sepsis a ainsi été associé à une susceptibilité particulière aux infections nosocomiales. En outre, des travaux récents suggèrent une augmentation de l'incidence de complications non infectieuses à long terme, notamment de maladies cardiovasculaires et de cancers de novo, au décours d'infection bactérienne. Les mécanismes invoqués sont encore très hypothétiques et pourraient impliquer une immunomodulation par stimulation chronique du système immunitaire ou bien par un déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose) sous l'influence des traitements antibiotiques. De manière plus inattendue, des observations historiques ainsi que des cas rapportés plus récents témoignent d'une inhibition « spontanée » de la croissance tumorale au décours d'un sepsis sévère chez des patients cancéreux.

Si les investigations physiopathologiques sont très limitées en contexte clinique, la modélisation expérimentale sous la forme de double agression séquentielle chez l'animal permet d'approcher les mécanismes physiopathologiques qui gouvernent ces effets discordants du sepsis. Plusieurs modèles de type sepsis-puis-cancer ont ainsi démontré une accélération de la croissance tumorale chez des souris soumises à une péritonite polymicrobienne puis inoculées par des cellules tumorales en phase postseptique. Les mécanismes cellulaires sont variés, faisant intervenir les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et macrophages), les cellules myéloïdes suppressives granuleuses et les lymphocytes T-régulateurs [10,11]. Dans des modèles séquentiels inverses de type cancer-puis-sepsis, un challenge infectieux aigu bactérien ou parasitaire (*Plasmodium yoelii*) appliqué au décours d'une inoculation tumorale a permis un ralentissement de la croissance tumorale, attribué à une modulation

fonctionnelle des macrophages ou des cellules cytotoxiques infiltrant la tumeur [12,13].

La compréhension du rôle des pathogènes en cancérologie représente une thématique de recherche particulièrement transversale qui s'inscrit dans la révolution thérapeutique de l'immuno-oncologie. De manière similaire, la restauration d'une synapse immunologique fonctionnelle pourrait représenter un objectif thérapeutique pertinent chez des patients septiques par le biais notamment de molécules appelées « anti-checkpoint », maintenant largement utilisées en oncologie.

Pêcheur de microbes

(D'après la communication de Didier Raoult, unité de recherche sur les maladies infectieuses tropicales émergentes [Urmite], URM CNRS 7278, IRD 198, Inserm U1095, Marseille, France)

Environ 20 000 espèces bactériennes sont actuellement connues, ce qui apparaît bien peu alors qu'on estime qu'il en existe plus de dix millions. Les progrès technologiques des dernières décennies ont toutefois permis d'accroître la connaissance du monde microscopique qui nous entoure. Le séquençage du gène universel de l'ADN ribosomal *16S* a permis de caractériser de nouvelles espèces bactériennes jusqu'alors impossibles à identifier à l'aide des techniques phénotypiques traditionnelles [14]. Les méthodes élaborées de culture de bactéries intracellulaires et fastidieuses ont également apporté une contribution importante. Elles ont par exemple permis d'identifier la bactérie responsable de la maladie de Whipple à partir d'échantillons de valve [15].

Le MALDI-TOF (*Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*) a permis, par l'analyse du spectre peptidique, d'identifier plusieurs dizaines de nouvelles espèces bactériennes [16]. De par sa rapidité et sa fiabilité, cet outil pourrait un jour supplanter la classique coloration de Gram. La culturomique est une technique consistant à cultiver les bactéries à l'aide de plusieurs dizaines de conditions. Cette approche s'est avérée particulièrement utile à l'étude du microbiote, en particulier des flores minoritaires, peu accessibles aux techniques habituelles de séquençage à haut débit [17]. L'application de ces nouveaux outils a permis de porter un regard nouveau sur les relations normales et pathologiques qui existent entre l'hôte le monde bactérien environnant.

La médecine est en train de subir une révolution conceptuelle par l'identification du rôle majeur du microbiote dans divers processus pathologiques. Les bactéries du microbiote forment un écosystème peu permissif qui constitue une des premières barrières immunitaires des organismes pluricellulaires. De par leur comportement compétitif naturel reposant sur la production de molécules antibiotiques, elles empê-

chent l'implantation de bactéries pathogènes. Ainsi, la théorie de Koch attribuant le développement d'une maladie à l'introduction dans l'organisme d'un agent pathogène est remise en question par le fait que la présence de certains micro-organismes peut protéger contre l'infection par une autre bactérie pathogène [18]. Cette théorie permet d'expliquer la spectaculaire efficacité de la transplantation de flore fécale dans le traitement de colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* ou l'éradication de bactéries multirésistantes [19].

Il semble exister des relations étroites entre le microbiote intestinal et l'état nutritionnel et métabolique de l'hôte. Probiotiques et antibiotiques sont utilisés comme facteurs de croissance pour l'élevage depuis de nombreuses années. Chez l'homme, il a été observé que le traitement d'endocardites infectieuses par vancomycine et gentamicine s'accompagnait d'une prise de poids significative. À l'inverse, chez les enfants atteints de malnutrition, les faibles apports en antioxydants sont associés à un déficit de bactéries anaérobies et *archaea*. La baisse du métabolisme des nutriments consécutive à cette déplétion bactérienne entretient et aggrave les carences nutritionnelles [20]. Chez la souris, la modulation du microbiote intestinal par des probiotiques inhibe la croissance du carcinome hépatocellulaire [21]. Des études récentes ont montré que la composition du microbiote intestinal influençait également l'efficacité des immunothérapies ciblant CTLA-4 ou PD-1 au cours des tumeurs chez la souris et chez l'homme [22].

Diagnostic précoce des infections

(D'après la communication de Jean-Louis Vincent, hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, Belgique)

Malgré de récents progrès thérapeutiques, le sepsis demeure grevé d'une mortalité élevée à court terme de l'ordre de 40–50 %, mais aussi d'une morbidité à long terme responsable de mortalité tardive ou d'altérations fonctionnelles et cognitives [23]. L'instauration précoce d'une antibiothérapie adaptée est un élément pronostique majeur du sepsis et exige l'identification précoce des agents pathogènes responsables et de leurs profils de résistance. Un diagnostic rapide de l'infection est donc crucial non seulement pour optimiser les chances de survie du patient, mais aussi pour encourager une utilisation responsable des antibiotiques. Cependant, diagnostiquer l'infection avec précision chez ces patients est souvent difficile, avec notamment une faible spécificité des classiques critères de SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique). Les biomarqueurs, tels que la protéine C réactive et la procalcitonine, sont également peu spécifiques [24]. Le diagnostic bactériologique classique fondé sur l'hémoculture prend parfois 48 à 72 heures. Les résultats de culture microbiologique sont parfois

négatifs chez des patients septiques, en raison d'une utilisation antérieure d'antibiotique. Certains micro-organismes sont également particulièrement difficiles à cultiver, nécessitant des milieux de croissance spécifiques ou un environnement particulier [25].

La disponibilité de tests de diagnostic infectieux rapides et fiables à partir d'échantillons de sang peut permettre de contourner ces limites. La réaction en chaîne de la polymérase suivie de la spectrométrie de masse par ionisation par électro-nébulisation (PCR/ESI-MS) est capable de détecter rapidement (six heures) plus de 800 agents pathogènes impliqués dans les infections sanguines [26]. Ce test n'est pas dépendant de la croissance bactérienne *in vivo* ou *ex vivo* et est donc capable d'identifier des micro-organismes malgré une antibiothérapie en cours. En outre, il peut identifier trois classes de marqueurs de résistance aux antibiotiques : résistance à la méthicilline, à la vancomycine et aux carbapénèmes. En utilisant le PCR/ESI-MS, Bacconi et al. ont rapporté une sensibilité de 83 % et une spécificité de 94 % pour la détection directe d'agents pathogènes dans des échantillons de sang total provenant de patients avec suspicion de bactériémie [27]. L'intérêt du PCR/ESI-MS a été évalué par la large étude multicentrique européenne RADICAL (Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill) [28]. Confrontées à la culture bactérienne classique, les performances de sensibilité de cette technologie apparaissent intéressantes (sensibilité de 81 %, valeur prédictive négative de 97 %). Cependant, le nombre important de prélèvements positifs malgré une culture négative est responsable d'une spécificité à 69 % et d'une valeur prédictive positive de 24 %, justifiant de travailler sur la rentabilité diagnostique de cette technique et sur la plausibilité des résultats obtenus en l'absence de documentation microbiologique classique. Comme dans tout test diagnostique, il est fondamental que l'interprétation soit guidée par une évaluation de la probabilité d'infection prétest.

De l'alerte épidémiologique au traitement : l'exemple d'Ebola

(D'après la communication de Sylvain Baize, unité de biologie des infections virales émergentes, institut Pasteur et laboratoire Jean-Mérieux, Lyon, France)

L'homme fait constamment face à de nouvelles menaces infectieuses liées à des pathogènes émergents ou particulièrement virulents. Parmi ces dernières, les fièvres hémorragiques virales sont particulièrement redoutées, caractérisées par une extrême contagiosité et un taux de létalité proche de 100 % en l'absence de soins de support adaptés.

La récente épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest a été riche d'enseignement. Le virus Ebola est un Filoviridae, associé à des épidémies ponctuelles en général rapidement

contenues, car survenant dans des régions géographiquement reculées avec peu d'échanges humains. L'épidémie d'Ebola de 2014 a débuté en Guinée, et les premiers échantillons positifs ont été diagnostiqués au sein du CNR de Lyon alerté par l'OMS. Cette épidémie a été très importante en nombre de cas car survenue à proximité d'une zone très densément peuplée. Le diagnostic clinique est difficile, car la maladie est comparable à un accès palustre, fréquemment observé dans ces régions. En résumé, il s'agit d'un syndrome pseudogrippal survenant 3–21 jours après le contact avec un liquide biologique d'une personne infectée. Dans les formes graves, on observe secondairement un syndrome hémorragique avec défaillance multiviscérale. Les facteurs biologiques associés au pronostic sont la charge virale, l'intensité de la réaction cytokinique pro-inflammatoire de l'hôte et la concentration de chimiokines. La mortalité est habituellement proche de 70 %, souvent associée à une surinfection bactérienne [29]. Il n'y a ni vaccin ni traitement spécifique validé à ce jour, la prise en charge consiste en un isolement strict et à la prise en charge symptomatique des défaillances d'organes. Parmi les molécules testées en urgence lors de l'épidémie de 2014, un anticorps monoclonal (Zmapp) administré par voie intraveineuse a été associé avec une mortalité de 22 contre 37 % pour le placebo [30]. Les autres molécules testées (favipiravir, IFN- β , allotransfusion de plasma de patients guéris) n'ont pas été associées à un pronostic différent des placebos [29].

Au-delà des caractéristiques propres de l'agent infectieux et de sa morbidité, la défaillance des structures sanitaires locales et le développement des moyens de transport internationaux sont susceptibles de favoriser une évolution épidémique ou pandémique. À ce titre, la prise en charge de cette épidémie a témoigné d'une importante coopération sanitaire internationale pour la détecter et la contenir, ainsi que pour faciliter l'implémentation très rapide de solutions thérapeutiques spécifiques.

Bactériophages, nouveaux traitements antibactériens ?

(D'après la communication de Jean-Damien Ricard, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, université Paris-Diderot, Inserm U1137, Paris, France)

L'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques justifie d'envisager des thérapeutiques anti-infectieuses alternatives. Les bactériophages sont des virus capables d'infecter spécifiquement les bactéries. Après l'adsorption du phage sur la bactérie cible, l'acide nucléique viral (constitué d'ADN, plus rarement d'ARN) est transféré dans le cytoplasme bactérien. L'ADN est alors transcrit, traduit et copié, puis introduit dans les capsides lors de l'assemblage des particules virales. Pour les bactériophages virulents, la

lyse bactérienne est ensuite déclenchée, permettant la libération des nouveaux virions. Cette lyse bactérienne est très rapide avec un temps de lyse qui peut être de sept–dix minutes pour certaines bactéries. Malgré la rapidité de l'effet, la lyse induite par les bactériophages sur un *Escherichia coli* n'entraîne pas plus de libération d'endotoxine qu'une antibiothérapie bactéricide par bêtalactamines.

Les bactériophages peuvent être isolés à partir de prélèvements d'eaux usées, mis en contact avec des bactéries. La constatation d'une lyse bactérienne permet alors l'isolement, la purification et l'amplification du phage responsable. Les bactériophages présentent une spécificité étroite vis-à-vis de leur cible bactérienne, ce qui limite l'utilisation de la phagothérapie en traitement probabiliste. Toutefois, l'association de plusieurs phages (cocktail de phages) pourrait permettre une addition des spectres avec un élargissement du nombre de souches de bactéries ciblées. De plus, l'avantage de cette étroite spécificité est l'impact négligeable des phages sur le microbiote intestinal, avec probablement une faible pression de sélection.

Les données expérimentales sont très convaincantes. Dans un modèle murin de pneumonie bactérienne à *Pseudomonas aeruginosa* ou *E. coli*, l'administration intraveineuse de bactériophages permettait d'augmenter la clairance bactérienne et la réponse inflammatoire pulmonaire et améliorait significativement la survie [31]. Dans un modèle expérimental de pneumonie bactérienne à *E. coli*, l'efficacité des bactériophages s'avérait ainsi comparable à celle d'une antibiothérapie par ceftriaxone en termes de survie et de clairance bactérienne. Chez l'homme, certains pays d'Europe de l'Est se targuent d'une expérience conséquente de la phagothérapie. Cependant, les données rapportées sont minces et, en tout état de cause, ne remplissent pas les critères de qualité de recherche clinique requis pour valider une utilisation courante de cette thérapie. Deux types de stratégies thérapeutiques sont envisageables soit établir un cocktail de bactériophages à large spectre afin de couvrir la majorité des bactéries rencontrées dans une situation clinique donnée, ou bien identifier un bactériophage efficace en partant de la souche bactérienne du patient. Ainsi, plusieurs autorisations temporaires d'utilisation ont été accordées ces dernières années pour des patients dans une situation d'impasse thérapeutique dans des infections chroniques à germes multirésistants, comme ce cas d'un patient ayant une pancréatite surinfectée à *Acinetobacter baumannii* multirésistant, traité avec succès par un cocktail de neuf bactériophages [32].

Le défi majeur est maintenant de passer d'une utilisation compassionnelle de la phagothérapie à une production de qualité GMP (*good manufacturing practices*). En effet, la phagothérapie est une biothérapie avec des conditions draconiennes de production et a en conséquence un coût encore très élevé. En conclusion, de solides données expérimentales confirment l'efficacité antibactérienne des bactériophages

avec des données cliniques encourageantes, mais qui doivent être confirmées dans le cadre de larges études prospectives.

Immunothérapie antibactérienne à spectre étendu

(D'après la communication de David Skurnik, hôpital Necker, AP-HP, université Paris-Descartes, institut Necker-Enfants-malades, Inserm U1151, Paris, France)

La résistance aux antibiotiques est reconnue comme une des principales menaces sur la santé mondiale. Les bactéries, virus et parasites développent des mécanismes de résistance dès qu'ils sont exposés à une molécule, et la découverte de nouveaux mécanismes de résistance suit de près la mise sur le marché de nouvelles molécules. Aujourd'hui, ces phénomènes de résistance et l'émergence de bactéries multi- voire panrésistantes (BMR) compromettent notre capacité à lutter efficacement contre les maladies infectieuses. La généralisation des BMR et le nombre limité de nouvelles molécules ont conduit à considérer de nouvelles alternatives, comme la vaccination. En effet, en combinant la reconnaissance d'un antigène/facteur de virulence, l'immunothérapie a le potentiel de contrer la dissémination de l'infection et de limiter l'impact sur l'organisme. Toutefois, les limites de cette approche sont la mise au point de vaccins et l'absence de couverture large de différentes espèces, comme peuvent le faire des molécules comme les céphalosporines ou carbapénèmes.

La découverte d'un polysaccharide de surface dont la structure chimique est conservée au travers de différentes espèces laisse espérer une nouvelle approche fondée sur la mise au point de vaccins à large spectre. Cet antigène nommé PNAG (poly- $[\beta$ -1,6]-N-acétylglucosamine) est présent à la surface de nombreuses bactéries, et différents travaux ont montré que des anticorps dirigés contre cet antigène représentent une stratégie efficace dans des modèles animaux [33,34]. De plus, ces anticorps sont efficaces contre des BMR comme *Burkholderia cepacia* ou *Acinetobacter baumannii*, confirmant l'idée d'une immunothérapie à large spectre [35,36]. Cette approche humorale a donc le potentiel de prévenir ou traiter un large panel d'infections, y compris avec des BMR. Des essais de phase I ne retrouvant pas d'effets secondaires majeurs laissent entrevoir une alternative originale au problème majeur de la résistance aux antibiotiques.

Conclusion

L'infectiologie apparaît comme une discipline en perpétuelle évolution, rendue nécessaire pour s'adapter à de nouvelles menaces liées à des pathogènes résistants ou émergents. En outre, la démonstration du rôle de pathogènes variés

dans l'évolution de pathologies classiquement considérées comme non infectieuses représente une véritable révolution intellectuelle dans plusieurs champs de la médecine.

Remerciements Les auteurs remercient Chantal Sevens et son équipe pour leur aide précieuse dans l'organisation du séminaire au sein de la Maison de la réanimation. La Commission de recherche translationnelle remercie également chaleureusement les orateurs pour leur participation au séminaire : S. Bourdoulous, L. Arbibe, F. Pène, D. Raoult, S. Baize, J.L. Vincent, J.D. Ricard, D. Skurnik

Liens d'intérêts : le séminaire de recherche translationnelle a été financé grâce à un soutien des laboratoires bioMérieux et MSD.

J. Textoris est employé par bioMérieux, une compagnie de diagnostic in vitro et par les hospices civils de Lyon. J.T. ne déclare pas de lien d'intérêt en rapport avec ce manuscrit.

Les autres auteurs ne déclarent pas de lien d'intérêt en rapport avec ce manuscrit.

Références

- Morand PC, Maissa N, Bernard SC, Bourdoulous S, (2014) CD147 is an essential receptor for vascular colonization by *Neisseria meningitidis*. *Med Sci (Paris)* 30: 825–827
- Bernard SC, Simpson N, Join-Lambert O, Federici C, Laran-Chich MP, Maissa N, Bouzinba-Segard H, Morand PC, Chretien F, Taouji S, Chevet E, Janel S, Lafont F, Coureuil M, Segura A, Niedergang F, Marullo S, Couraud PO, Nassif X, Bourdoulous S, (2014) Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonization. *Nat Med* 20: 725–731
- Coureuil M, Lecuyer H, Scott MG, Boularan C, Enslin H, Soyer M, Mikaty G, Bourdoulous S, Nassif X, Marullo S, (2010) Meningococcus hijacks a beta2-adrenoceptor/beta-arrestin pathway to cross brain microvasculature endothelium. *Cell* 143: 1149–1160
- Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Nunez G, (2012) Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 336: 1325–1329
- Sansonetti PJ, Tran Van Nhieu G, Egile C, (1999) Rupture of the intestinal epithelial barrier and mucosal invasion by *Shigella flexneri*. *Clin Infect Dis* 28: 466–475
- Kasper CA, Sorg I, Schmutz C, Tschon T, Wischnewski H, Kim ML, Arriemerlou C, (2010) Cell-cell propagation of NF-kappaB transcription factor and MAP kinase activation amplifies innate immunity against bacterial infection. *Immunity* 33: 804–816
- Bergounioux J, Elisee R, Prunier AL, Donnadiou F, Sperandio B, Sansonetti P, Arbibe L, (2012) Calpain activation by the *Shigella flexneri* effector VirA regulates key steps in the formation and life of the bacterium's epithelial niche. *Cell Host Microbe* 11: 240–252
- Arbibe L, Kim DW, Batsche E, Pedron T, Mateescu B, Muchardt C, Parsot C, Sansonetti PJ, (2007) An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF-kappaB to alter transcription of host genes involved in immune responses. *Nat Immunol* 8: 47–56
- Hotchkiss RS, Moldawer LL, (2014) Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med* 371: 380–383
- Cavassani KA, Carson WFt, Moreira AP, Wen H, Schaller MA, Ishii M, Lindell DM, Dou Y, Lukacs NW, Keshamouni VG, Hogaboam CM, Kunkel SL, (2010) The post sepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth. *Blood* 115: 4403–4411
- Litjens JF, Auffray C, Alby-Laurent F, Rousseau C, Merdji H, Bonilla N, Toubiana J, Belaidouni N, Mira JP, Lucas B, Chiche JD, Pène F, (2016) Sepsis-induced expansion of granulocytic myeloid-derived suppressor cells promotes tumour growth through toll-like receptor 4. *J Pathol* 239: 473–483
- Buzas K, Marton A, Vizler C, Gyukity-Sebestyen E, Harmati M, Nagy K, Zvara A, Katona RL, Tubak V, Endresz V, Nemeth IB, Olah J, Vigh L, Biro T, Kemeny L, (2016) Bacterial sepsis increases survival in metastatic melanoma: *Chlamydomphila pneumoniae* induces macrophage polarization and tumor regression. *J Invest Dermatol* 136: 862–865
- Chen L, He Z, Qin L, Li Q, Shi X, Zhao S, Chen L, Zhong N, Chen X, (2011) Antitumor effect of malaria parasite infection in a murine Lewis lung cancer model through induction of innate and adaptive immunity. *PLoS One* 6: e24407
- Drancourt M, Bollet C, Carlizot A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D, (2000) 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol* 38: 3623–3630
- Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette JC, Vandenesch F, Vital-Durand D, Marrie TJ, (2000) Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 342: 620–625
- Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, Raoult D, (2009) Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* 49: 543–551
- Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, Bittar F, Fournous G, Gimenez G, Maraninchi M, Trape JF, Koonin EV, La Scola B, Raoult D, (2012) Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect* 18: 1185–1193
- Byrd AL, Segre JA, (2016) Infectious disease. Adapting Koch's postulates. *Science* 351: 224–226
- Lagier JC, Raoult D, (2016) Fecal microbiota transplantation: indications and perspectives. *Med Sci (Paris)* 32: 991–997
- Angelakis E, Merhej V, Raoult D, (2013) Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis* 13: 889–899
- Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamaki J, Panagiotou G, El-Nezami H, (2016) Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: E1306–E1315
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Dailere R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragon L, Jacquilot N, Qu B, Ferrere G, Clemenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L, (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359: 91–97
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC, (2016) The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 801–810

24. Vincent JL, Teixeira L, (2014) Sepsis biomarkers. Value and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 1081–1082
25. Fenollar F, Raoult D, (2007) Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 30: S7–S15
26. Kaleta EJ, Clark AE, Johnson DR, Gamage DC, Wysocki VH, Cherkaoui A, Schrenzel J, Wolk DM, (2011) Use of PCR coupled with electrospray ionization mass spectrometry for rapid identification of bacterial and yeast bloodstream pathogens from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 49: 345–353
27. Bacconi A, Richmond GS, Baroldi MA, Laffler TG, Blyn LB, Carolan HE, Frinder MR, Toleno DM, Metzgar D, Gutierrez JR, Massire C, Rounds M, Kennel NJ, Rothman RE, Peterson S, Carroll KC, Wakefield T, Ecker DJ, Sampath R, (2014) Improved sensitivity for molecular detection of bacterial and *Candida* infections in blood. *J Clin Microbiol* 52: 3164–3174
28. Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, Mikaszewska-Sokolewicz M, Schrenzel J, Simon F, Wilks M, Picard-Maureau M, Chalfin DB, Ecker DJ, Sampath R, Singer M, (2015) Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 43: 2283–2291
29. Uyeke TM, Mehta AK, Davey RT Jr, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, Schmiedel S, Grunewald T, Jacobs M, Arribas JR, Evans L, Hewlett AL, Brantsaeter AB, Ippolito G, Rapp C, Hoepelman AI, Gutman J, (2016) Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 374: 636–646
30. Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, Neaton J, Neuhaus Nordwall J, Koopmeiners JS, Beigel J, Tierney J, Lane HC, Fauci AS, Massaquoi MBF, Sahr F, Malvy D, (2016) A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med* 375: 1448–1456
31. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard JD, (2015) Treatment of highly virulent extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* pneumonia with bacteriophages. *Crit Care Med* 43: e190–198
32. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Pope RK, Leroux BM, Picel AC, Mateczun AJ, Cilwa KE, Regeimbal JM, Estrella LA, Wolfe DM, Henry MS, Quinones J, Salka S, Bishop-Lilly KA, Young R, Hamilton T, (2017) Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e00954–17
33. Skurnik D, Kropec A, Roux D, Theilacker C, Huebner J, Pier GB, (2012) Natural antibodies in normal human serum inhibit *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 55: 1188–1197
34. Cywes-Bentley C, Skurnik D, Zaidi T, Roux D, Deoliveira RB, Garrett WS, Lu X, O'Malley J, Kinzel K, Zaidi T, Rey A, Perrin C, Fichorova RN, Kayatani AK, Maira-Litran T, Gening ML, Tsvetkov YE, Nifantiev NE, Bakaletz LO, Pelton SI, Golenbock DT, Pier GB, (2013) Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: E2209–E2218
35. Skurnik D, Cywes-Bentley C, Pier GB, (2016) The exceptionally broad-based potential of active and passive vaccination targeting the conserved microbial surface polysaccharide PNAG. *Expert Rev Vaccines* 15: 1041–1053
36. Skurnik D, Roux D, Pons S, Guillard T, Lu X, Cywes-Bentley C, Pier GB, (2016) Extended-spectrum antibodies protective against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 71: 927–935