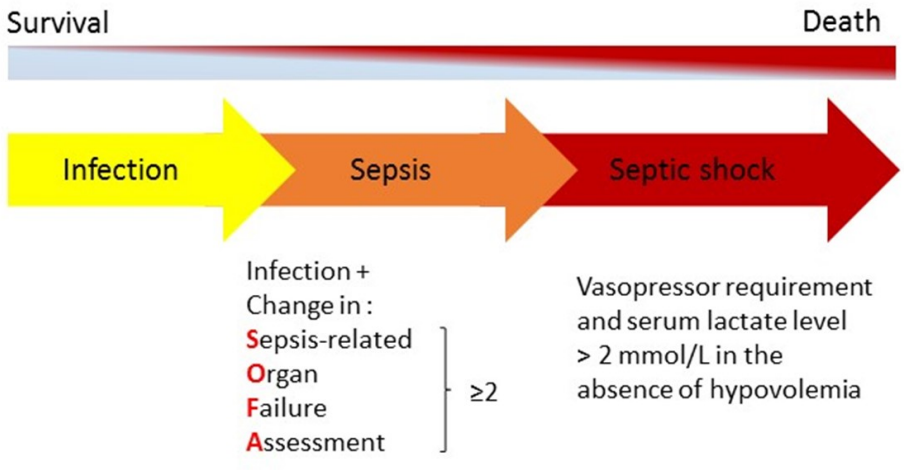
EQUIPE 1 - LABORATOIRE D'ÉTUDE DE LA RÉPONSE NEUROENDOCRINE AU SEPSIS (RESP. ARNAUD MANSART)

Le sepsis se caractérise par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection, entraînant des dysfonctions d’organe potentiellement mortelles. L'OMS a estimé qu'environ 49 millions de personnes développent un sepsis chaque année, 11 millions en meurent, et en a fait une priorité absolue pour la santé.



Notre laboratoire a émis l'hypothèse que la réponse inflammatoire exagérée résulte, au moins en partie, d'une réponse neuroendocrine inappropriée.
Ainsi nos objectifs de recherche sont d'établir quelle est la réponse neuroendocrine optimale, quels sont les principales réponses anormales, les mécanismes sous-jacents, les conséquences cliniques et les possibilités thérapeutiques.

Nos travaux actuels portent sur l'un des principaux acteurs de la réponse aiguë au stress, ***l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la reconnaissance rapide des sepsis sensibles aux corticostéroïdes***.
Une réponse immunitaire et une production de cortisol endogène dérégulées sont les caractéristiques principales d'un sepsis d'origine bactérienne ou virale. Ces réponses dérégulées à l'infection suggèrent une utilisation en routine de corticostéroïdes. Si les bénéfices de ce traitement sont visibles à l'échelle d'une population, la réponse individuelle aux corticostéroïdes peut varier considérablement. Les travaux que nous menons cherchent à évaluer la capacité de biomarqueurs et d'algorithmes issus de l' intelligence artificielle à définir la cortico-résistance d'un patient et ainsi optimiser leur prise en charge. L'identification des biomarqueurs se fait par des approches omiques (génomique, transcriptomique, métabolomique) et des approches de biologie cellulaire et moléculaire spécifiques sur certains biomarqueurs d'intérêt (i.e. GILZ, endocan). En parallèle, nous travaillons au développement de nanoparticules pour l'utilisation de ces corticostéroïdes. En effet, des défis récurrents à la mise en œuvre réussie des corticostéroïdes persistent notamment un temps de circulation limité du médicament, une clairance rapide, un mauvais ciblage, des événements indésirables graves et une toxicité. Or depuis une cinquantaine d'années, la recherche en nanomédecine a permis le développement de nouvelles formes galéniques pour la vectorisation d'agents thérapeutiques afin d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et l'efficacité.

En parallèle de ces travaux sur l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ***nous évaluons également la réponse du système nerveux autonome au travers de l’ utilisation de 1-bloquants adrénergiques***. Alors que notre compréhension du sepsis progresse, la prise en charge cardiovasculaire des sepsis reste controversée. Les directives internationales recommandent l'administration de catécholamines, mais leurs effets négatifs à des concentrations élevées sont connus. Fait intéressant, l'administration de 1-bloquants est apparue comme un traitement possible pour limiter ces effets. Puissant modulateur de la fonction cardiovasculaire, il agit également comme un régulateur de la fonction immunitaire.

En parallèle des recherches menées sur ces deux axes, ***nous évaluons également des traitements prometteurs avant toute mise sur le marché aussi bien en préclinique qu’en clinique.***