



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **24 juin 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GOSSEZ Morgane**

Titre des travaux : *Caractérisation des altérations lymphocytaires B au cours du sepsis*

Résumé



D'une manière générale, le fil conducteur de mon activité de recherche est celui de l'immunodépression acquise dans différentes circonstances cliniques. Elle a débuté lors de plusieurs semestres en immunologie biologique au cours de mon internat en pharmacie (DES de Biologie Médicale), durant lequel j'ai bénéficié d'une mobilité d'un an à l'Université d'Oxford (GB), dans le laboratoire du Pr J. Frater, expert de l'infection à VIH et de ses complications immunitaires. Elle s'est poursuivie au cours de ma thèse de doctorat, durant laquelle j'ai exploré l'hypothèse de l'apparition de cellules immunosuppressives issues de la lignée lymphocytaire B au cours des infections sévères (sepsis). Dans la continuité de ces premiers résultats, mes travaux se sont ensuite élargis à d'autres situations cliniques (par exemple : COVID-19 sévère, brûlures graves, cirrhose). Ils s'inscrivent dans une approche translationnelle, à l'interface entre recherche expérimentale et clinique, en lien étroit avec mon activité hospitalière dans le laboratoire d'immunologie cellulaire des Hospices Civils de Lyon.

La problématique qui sous-tend mes travaux actuels est celle de la compréhension de l'hétérogénéité et de la dynamique des réponses immuno-inflammatoires au cours du sepsis et des états critiques chez les patients de réanimation. Historiquement considéré comme une entité dominée par une hyperinflammation initiale, le sepsis est désormais reconnu comme un syndrome complexe, caractérisé sur le versant immunitaire par la coexistence de phases hyperinflammatoires et d'immunosuppression. Dans ce contexte, deux questions majeures demeurent : quelles sont les altérations immunitaires pertinentes à cibler en vue de traiter le patient et quelles sont leurs cinétiques ? Ces interrogations soulignent la nécessité de mesurer, de manière fiable, reproductible et cliniquement pertinente, l'état immunitaire d'un patient à un instant donné, afin d'adapter les stratégies thérapeutiques. Dans un domaine encore largement dépourvu d'outils de monitoring immunologique en pratique courante, mes travaux, fondés sur une meilleure compréhension du dérèglement des équilibres immuno-

inflammatoires, visent à contribuer au développement d'une immunothérapie individualisée en réanimation, à l'interface de la physiopathologie, de l'immunologie clinique et de la biologie médicale.

Le versant fondamental de mes travaux actuels, vise à compléter les connaissances et les mécanismes de l'immunosuppression induite par le sepsis et les réponses inflammatoires systémiques, en étudiant notamment le rôle des cellules immunorégulatrices et l'implication de l'inflammation dans leur développement. Il a été largement montré que des lymphocytes T régulateurs et des cellules myéloïdes suppressives (MDSC) étaient impliquées dans le développement de l'immunodépression des patients septiques. Au cours de ma thèse de Doctorat réalisée au sein de l'EA7426 UCBL « Physiopathologie de l'immunodépression associée aux réponses inflammatoires systémiques » (Dir : G. Monneret), j'ai exploré et validé l'hypothèse que des cellules B régulatrices étaient induites au cours du sepsis et participaient à sa physiopathologie. J'ai d'abord observé dans une cohorte de patients que les cellules B sécrétaient plus d'IL-10 immunosuppressive que celles issues de volontaires sains, et que les patients présentaient une importante plasmocytose circulante (J Immunol. 2018). Cette plasmocytose a ensuite été explorée dans une seconde cohorte grâce à une étude phénotypique multiparamétrique en cytométrie de masse (Sci Rep. 2018). Dans la continuité de mes travaux de Doctorat, j'ai ensuite fait la première démonstration, expérimentale et clinique, de la participation de plasmocytes immunosuppresseurs dans la physiopathologie du sepsis (Nat Commun 2025). Je poursuis ces travaux au sein de mon équipe de recherche actuelle « Inflammasome NLRP3 et réponse immunitaire du sepsis » dirigée par le Dr Bénédicte PY (Inserm, Centre International de Recherche en Infectiologie de Lyon). La mise en évidence de cette population jamais décrite auparavant dans le sepsis, est une illustration parfaite de mon activité de recherche translationnelle puisqu'elle a d'abord nécessité la mise en place d'un modèle murin récapitulant les principales altérations immunitaires observés chez les patients septiques, puis une validation dans plusieurs cohortes cliniques de patients en réanimation. Sur cette thématique, j'ai encadré plusieurs étudiants dont trois en Master 2. J'ai également obtenu divers financements en tant qu'investigatrice principale, trois appels d'offre des Hospices Civils de Lyon (deux AO « PAM de Biologie ACP » et un AO « Jeunes Chercheurs ») en 2017, 2019 et 2024 et un financement de l'UCBL (appel à projet « SENS 2025 ») pour recruter un étudiant en doctorat pendant 3 ans à partir de septembre 2026. Par ailleurs, je suis investigatrice associée dans le projet RISES (ANR 2025, IP : Pr. F. Venet) axé sur les interactions inflammation / cellules suppressives. Les travaux futurs autour de l'exploration des altérations lymphocytaires B induites par le sepsis ont pour but de :

- identifier une signature phénotypique spécifique des plasmocytes régulateurs (screening étendu réalisé par cytométrie spectrale) et en déduire des outils de monitoring pour le soin courant
- étudier les mécanismes d'induction de ces altérations lymphocytaires B et notamment le rôle joué par l'inflammation persistante à bas bruit et spécifiquement celui de l'inflammasome NLRP3
- mettre en évidence de nouveaux mécanismes d'altérations lymphocytaires B, notamment épigénétiques

La deuxième partie de mon activité de recherche est plus translationnelle, très intriquée à mon activité hospitalière et basée sur l'utilisation de la cytométrie de flux en clinique. En tant que responsable médicale de l'UF Immunologie cellulaire du service d'Immunologie biologique des HCL, je suis très impliquée dans le développement, la validation et l'intégration en soins courants de biomarqueurs immunitaires innovants. L'exemple illustratif de cette approche est la mesure du HLA-DR monocyttaire (mHLA-DR), dont la diminution est aujourd'hui considérée comme le marqueur de référence de l'immunodépression acquise en réanimation

(Intensive Care Med 2025). Depuis une dizaine d'année, la majorité des travaux (évaluation clinique et analytique incluant le processus d'accréditation ISO15189 / COFRAC) ayant conduit à l'adoption en soins courants de ce biomarqueur ont été menés à Lyon, en partie sous ma supervision (Cytometry 2021 et 2025, Ann Biol Clin 2022). La validation finale de cette démarche est illustrée par l'utilisation de mHLA-DR comme critère d'inclusion et de randomisation des patients dans des essais cliniques d'immunostimulation auxquels nous participons (IGNORANT, NCT05843786 et PLATINIUM, NCT06774235). Dans la continuité de ces travaux, nous avons transféré les outils de monitoring à d'autres contextes cliniques caractérisés par une immunosuppression acquise. Nous avons par exemple montré que la diminution de mHLA-DR était prédictive de la survenue d'infections après transplantation hépatique, l'une des complications majeures associée à un risque important de rejets (Crit Care 2025) et que la capacité de sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes T était associée à l'évolution des patients cirrhotiques en attente de transplantation (Ann Lab Med. 2026). Nous avons par ailleurs récemment mis en place et validé en soins courants la numération des cellules CAR-T (accréditation COFRAC) comme marqueur prédictif de la réponse au traitement (J Immunol Methods. 2025). Dans le cadre de cette activité, j'encadre régulièrement des étudiants en master 1, des étudiants en Pharmacie pour leur thèse d'exercice (diplôme d'état de Docteur en Pharmacie) et des internes, médecin ou pharmacien, pour leur mémoire de DES de Biologie médicale.

Les perspectives scientifiques et cliniques associées à ma thématique de recherche s'inscrivent, à court et moyen termes, dans des axes structurants au regard des enjeux actuels. À court terme, elles visent à consolider l'immunomonitorage comme un outil essentiel à la prise de décision thérapeutique en réanimation, en lien avec le développement de la médecine personnalisée. À moyen terme, mes travaux s'inscrivent dans des enjeux majeurs de santé publique, notamment l'essor des immunothérapies — dont l'efficacité a été largement démontrée en cancérologie —, l'augmentation du recours aux biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques, ainsi que l'émergence de problématiques liées à l'immunosénescence. Ces différents contextes partagent des mécanismes d'immunosuppression acquise, dont la compréhension ouvre la voie à une approche intégrée, susceptible de faire évoluer les stratégies d'immunothérapie individualisée et d'immunomonitorage. C'est dans cette perspective que je souhaite poursuivre et élargir mes travaux de recherche, ainsi qu'acquérir une autonomie dans l'encadrement scientifique, ce qui motive ma candidature à l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR).