

Réponses cellulaires et immunologiques à l'agression¹

J.-M. Cavaillon

PLAN DU CHAPITRE

Réponse inflammatoire
Recrutement leucocytaire
Activation leucocytaire
Rétrocontrôle négatif naturel
Reprogrammation leucocytaire

Réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est une réponse normale, immédiate et transitoire à toute agression extérieure compromettant l'intégrité de l'organisme. Le sepsis, les brûlures sévères, les traumatismes, les pancréatites, la chirurgie lourde, les chocs hémorragiques et les processus ischémiques sont autant d'événements qui sont à l'origine d'une inflammation généralisée, le *systemic inflammatory response syndrome* ou SIRS des Anglo-Saxons.

La première étape de congestion active consiste en une vasodilatation des capillaires sanguins et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Celle-ci facilite l'exsudation des protéines plasmatiques. Mastocytes, histiocytes, fibroblastes et plaquettes, premières cellules présentes sur le site d'agression sont, à l'origine des premiers médiateurs qui vont agir sur l'endothélium vasculaire. La libération des amines vasoactives (histamine, sérotonine et kinines) et l'activation du système du complément sont à l'origine d'événements précoces. L'activation du complément peut être initiée par des complexes immuns (voie classique), par des oligosaccharides microbiens (voie des lectines) ou par divers composants de surface des pathogènes (voie alterne). L'activation du complément aboutit à la génération de différents composants :

- le C3b et le C3bi qui permettent l'opsonisation *via* des récepteurs spécifiques à la surface des phagocytes ;
- les anaphylatoxines C3a et C5a qui induisent la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles, accroissent la perméabilité vasculaire, favorisent la contraction des muscles lisses et exercent un chimiotactisme à l'égard des leucocytes. Les effets délétères du C5a au cours du sepsis ont été mis en évidence dans des modèles expérimentaux de

sepsis pour lesquels les anticorps anti-C5a ou anti-C5a récepteur se sont avérés bénéfiques [1].

L'activation des cellules endothéliales aboutit à l'expression de molécules d'adhérence, capables d'interagir avec leurs ligands à la surface des leucocytes. Ces molécules participent à la capture et à l'adhérence des leucocytes sanguins avant que ces derniers ne migrent vers le tissu conjonctif en réponse aux signaux chimiotactiques, incluant en particulier de nombreuses chémokines. Les leucocytes recrutés sur le foyer inflammatoire sont localement activés et participent à l'entretien du processus inflammatoire.

Parmi les différentes cytokines, l'interleukine-1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF) jouent un rôle majeur dans l'orchestration de l'inflammation. Sous leur action, de nombreuses cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres et des chémokines, autant de facteurs impliqués dans l'entretien du processus inflammatoire. L'IL-1 et le TNF sont responsables de nombreux effets systémiques. Agissant au niveau du système nerveux central, ils sont responsables de la fièvre et de l'activation de l'axe neuroendocrinien et de la production de *corticotropin-releasing factor* (CRF), d'hormone adrénocorticotrope ACTH et de glucocorticoïdes. Parmi les cytokines dites « pro-inflammatoires », mentionnons l'IL-17. Au nombre de 6 membres (IL-17A-F), l'IL-17 peut être produite par les lymphocytes Th17, les lymphocytes γ/δ , les cellules de Paneth, les cellules NK (*natural killer*) ou les neutrophiles. Agissant sur les cellules dendritiques, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les ostéoclastes, les chondrocytes, l'IL-17 favorise le processus inflammatoire, en activant l'endothélium, en permettant la dégradation de la matrice extracellulaire, de l'os ou du cartilage. Des cytokines, telles que l'IL-3 ou le *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) amplifient la réponse inflammatoire en augmentant les productions d'IL-1 et de TNF par les macrophages. Il en est de même pour l'interféron- γ (IFN γ) dont la production est induite et/ou accrue par l'IL-12 et l'IL-18. Les hépatocytes, activés par l'IL-6 et également par d'autres cytokines (IL-1, TNF, IL-11, IL-22, *leukemia inhibitory factor* [LIF], *transforming growth factor*- β [TGF β]), produisent en quantité accrue les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et réduisent leurs productions d'albumine et de transferrine, permettant ainsi le maintien de la pression oncotique du plasma. Les IL-4, IL-10, IL-13, IL-25, IL-35, IL-37, l'IFN α et le TGF β sont autant de cytokines aux potentialités anti-inflammatoires. Celles-ci se traduisent par leur capacité à s'opposer à la production des cytokines pro-inflammatoires, à produire des inhibiteurs spécifiques du TNF et de l'IL-1 et à s'opposer à certaines de leurs activités. Par ailleurs, des médiateurs lipidiques sont impliqués dans la phase de résolution de la réponse inflammatoire.

Les fibroblastes sont les principaux artisans de la cicatrisation. Ils prolifèrent sous l'effet de différents facteurs de croissance (TGF β , *platelet derived growth factor* [PDGF], *basic fibroblast growth factor* [bFGF], *vascular endothelial growth factor* [VEGF]). La néosynthèse de collagène, de fibronectine, d'élastine ou de glycosaminoglycanes permet la reconstitution de la matrice extracellulaire.

Recrutement leucocytaire

Mécanismes d'adhérence

L'adhérence leucocytaire, phénomène initial indispensable à la migration des leucocytes vers la zone inflammatoire, fait intervenir des interactions cellules-cellules et des reconnaissances cellules-protéines de la matrice. L'adhérence des cellules dépend de l'expression de récepteurs dont l'avidité pour leurs ligands fluctue en fonction de l'état d'activation de la cellule. Parmi les facteurs qui contrôlent l'expression et/ou l'avidité des récepteurs membranaires, les cytokines jouent un rôle clé. La diapédèse requiert non seulement une capacité de liaison des cellules circulantes aux cellules endothéliales, mais aussi la régulation de l'expression de ligands à la surface de ces cellules. Parmi les molécules bien caractérisées impliquées dans les phénomènes d'adhérence, on trouve les intégrines leucocytaires. Trois intégrines sont présentes à la surface des lymphocytes, des monocytes et des neutrophiles : les molécules LFA-1 (CD11a/CD18), CR3 (CD11b/CD18 ; Mac-1) et p150-95 (CD11c/CD18 ; CR4). L'expression de CR3 (CD11b/CD18) et de p150-95 (CD11c/CD18) est très augmentée à la surface des monocytes et des neutrophiles en présence de facteurs chimiotactiques comme le C5a, les leucotriènes B4 et en présence d'IL-4. Cette induction très rapide provient d'un pool intracellulaire associé à des granules peroxidase-négatifs. La capacité des intégrines à permettre l'adhérence aux cellules endothéliales ne dépend pas seulement du nombre de molécules exprimées mais également

de leur conformation. Dans le cas des intégrines LFA-1 et CR3 (CD11b/CD18), une activation de la cellule est nécessaire pour que le récepteur ait une avidité suffisante pour son ligand et pour lui permettre d'adhérer. Les cytokines jouent un rôle déterminant dans l'expression et la modulation de la conformation de ces récepteurs. Les intégrines se lient aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de ligands dont l'expression est aussi modulée par les cytokines. La molécule LFA-1 a pour ligands les molécules ICAM-1 et ICAM-2 dont l'expression est augmentée par l'IL-1, le TNF α et l'IFN γ .

D'autres molécules impliquées dans les phénomènes d'adhérence ne sont présentes qu'à la surface des cellules endothéliales activées par l'IL-1 ou le TNF α . Les molécules VCAM-1 (induites par l'IL-1, le TNF α mais pas par l'IFN γ) se lient à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA4) présente sur les éosinophiles et les lymphocytes T mais pas sur les neutrophiles. L'expression à la surface des cellules endothéliales de la molécule ELAM-1, dont le ligand est l'antigène Lewis X, est augmentée par l'IL-1 et le TNF α . Comme pour les molécules ICAM-1, l'augmentation de l'expression d'ELAM-1 induite par l'IL-1 ou le TNF α est inhibée par l'IL-4. L'ELAM-1 fait partie d'une famille de molécules, les E-sélectines, qui sont probablement les molécules d'adhérence les plus précocement impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Il existe trois sortes de sélectines : les L-sélectines, les E-sélectines et les P-sélectines. À la suite des phénomènes d'adhérence, les cellules vont passer la barrière endothéliale pour migrer vers les tissus de la zone inflammatoire en réponse aux signaux que constituent les chémokines.

Chémokines

Les chémokines constituent une famille de petites protéines, de masse molaire comprise entre 8 et 12 kDa, décrites et intensément étudiées du fait de leur capacité à recruter et à activer les cellules circulantes sur les sites inflammatoires, et donc à jouer un rôle prépondérant au cours des processus inflammatoires. Le terme de chémokines a été proposé en 1992 pour regrouper au sein de cette famille les différentes cytokines qui possèdent toutes en commun un pouvoir chimiotactique et dont les membres présentent 20 à 88 % d'homologie.

À ce jour, une cinquantaine de chémokines humaines a été identifiée. Les chémokines sont caractérisées par la présence de quatre cystéines en position conservée qui, en permettant la formation de ponts disulfure, leur confèrent une structure tertiaire caractéristique. Cette famille a longtemps été subdivisée en deux sous-groupes selon la position des deux cystéines dans la région N-terminale qui sont soit adjacentes (sous-groupe CCL – « L » pour ligand : CCL1 à CCL28), soit séparées par un acide aminé (sous-groupe CXCL : CXCL1 à CXCL17). Cette distinction structurale est généralement corrélée avec des propriétés biologiques différentes. De nombreuses CXCL sont chimiotactiques pour les neutrophiles mais pas pour les monocytes, tandis que plusieurs CCL sont chimiotactiques pour les monocytes mais pas pour les neutrophiles. Cependant, cette règle n'est pas absolue et doit être pondérée au regard d'autres chémokines comme la *stromal cell derived factor 1* (SDF-1, CXCL12) chimiotactique pour les neutrophiles et les monocytes. En outre, le sous-groupe C (XCL : XCL1 et XCL2) ne possède que deux des quatre cystéines conservées. La lymphotactine (XCL1) exerce une activité chimiotactique pour les lymphocytes T et B, mais pas pour les monocytes ni les neutrophiles. Enfin, le sous-groupe CXXC (CX3CL) dont les deux premières cystéines sont séparées par trois acides aminés a pour unique représentant la fractalkine ou neurotactine (CX3CL1). CX3CL1 est en fait une molécule transmembranaire qui possède plusieurs domaines dont un domaine *chemokine-like*. Les gènes des chémokines CXCL forment un cluster sur le chromosome 4, ceux des chémokines CCL sont situés sur le chromosome 17, tandis que les gènes de la lymphotactine et de la fractalkine sont localisés, respectivement, sur les chromosomes 1 et 16. Cet arrangement suggère qu'à l'intérieur d'une sous-famille, les chémokines dérivent d'un gène ancestral commun et que les différentes sous-familles ont évolué séparément. Il faut cependant souligner qu'il existe des exceptions à cette règle et que le gène de SDF-1 (CXCL12) est sur le chromosome 10, celui de CCL19 se situe sur le chromosome 9, celui de CCL20 sur le chromosome 2, celui de CCL25 sur le chromosome 19 et ceux des CCL17 et CCL22 sur le chromosome 16.

À l'instar de nombreux autres facteurs chimiotactiques (fMLP, C5a, PAF), les chémokines se lient, à la surface des cellules, à des récepteurs à sept domaines transmembranaires associés à des protéines G (ex. : CCR1 à CCR11, CXCR1 à CXCR8). La complexité des différents mécanismes contrôlés par les chémokines réside au moins en partie dans le fait que plusieurs chémokines peuvent s'associer à un même récepteur et qu'une chémokine donnée s'associe à différents récepteurs. Certains récepteurs

sont des leurres (D6, antigène Duffy) ; détournant les chémokines de leur action, ils jouent un rôle important en évitant une réponse inflammatoire exacerbée.

Plusieurs d'entre elles sont produites à l'homéostasie et contribuent à la présence des cellules hématopoïétiques au sein des tissus, d'autres sont essentiellement produites lors d'un processus inflammatoire. Ainsi, les bactéries et leurs produits dérivés, les champignons, les virus et les parasites, sont capables d'interagir directement avec diverses cellules et d'induire la production de chémokines. À de fortes doses d'endotoxine (ou lipopolysaccharide, LPS), la production d'IL-8 est biphasique : une première étape est initiée directement par le LPS et une deuxième fait suite à l'effet de l'IL-1 et du TNF produits sous l'action du LPS [2]. En effet, les chémokines sont souvent produites en réponse à d'autres cytokines. Ainsi, en réponse à l'IL-1 ou au TNF, monocytes/macrophages, astrocytes, cellules endothéliales, fibroblastes, cellules mésangiales, cellules synoviales, cellules épithéliales, hépatocytes, neutrophiles et chondrocytes sont autant de cellules qui produisent de l'IL-8 (CXCL8). D'autres chémokines sont tout particulièrement induites par les interférons (CXCL9 à CXCL11). D'autres événements associés aux processus inflammatoires peuvent initier la production de chémokines. C'est le cas de l'hypoxie, de l'ischémie-reperfusion, de la coagulation et des radiations. Il en est de même pour de nombreux médiateurs directement impliqués dans l'inflammation tels que le monoxyde d'azote, la thrombine, la tryptase, l'élastase, l'anaphylatoxine C5a, les leucotriènes B4, ou l'histamine, générant ainsi une boucle d'entretien du processus inflammatoire. À noter que l'anaphylatoxine C5a et les leucotriènes B4 possèdent également des propriétés chimio-attractantes. Enfin, la production de chémokines peut être initiée à la suite d'interactions cellulaires comme celles se produisant entre les leucocytes et les plaquettes ou entre les leucocytes et l'endothélium.

Mais les chémokines ne sont pas que des facteurs chimiotactiques et certaines d'entre elles ont des propriétés antimicrobiennes *defensin-like* [3, 4]. D'autres peuvent induire la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes, ou de la fièvre et de l'anorexie, ou favoriser ou au contraire limiter l'angiogenèse. Une chémokine comme l'IL-8 est capable d'activer les nombreuses fonctions effectrices des neutrophiles.

Activation leucocytaire

Induction des cytokines

Dans un contexte infectieux, les bactéries elles-mêmes ou les produits qui en dérivent (*pathogens associated molecular patterns*, PAMPs), membranaires, intracellulaires ou sécrétés, ont la capacité d'induire la production d'un grand nombre de cytokines, que celles-ci soient pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. Les monocytes et macrophages sont les sources majeures de ces cytokines, mais d'autres cellules (neutrophiles, cellules endothéliales, cellules épithéliales, mastocytes, cellules dendritiques) peuvent être également activées, soit directement par les produits bactériens, soit indirectement sous l'effet de cytokines préalablement produites par les monocytes/macrophages. De la même façon, les inflammations stériles (chocs hémorragiques, traumatismes, ischémie-reperfusion, chirurgie lourde, pancréatites, brûlures) activent également la production de cytokines. Ces inductions peuvent être initiées par des produits microbiens libérés après leur translocation depuis le tube digestif, mais elles sont aussi générées par les signaux de danger endogène [5] dit *damage-associated molecular patterns*, DAMPs. Ces inductions impliquent souvent les mêmes récepteurs (*pattern recognition receptors*, PPRs) que ceux qui détectent la présence des PAMPs (fig. 51.1). Parmi les DAMPs libérés lors de la nécrose cellulaire, on compte des éléments nucléaires, comme l'ADN, la molécule *high mobility group box-1* (HMGB1) [6] ou les histones, et des éléments cytoplasmiques, comme les mitochondries. Certains DAMPs peuvent être libérés suite à l'activation cellulaire. C'est le cas des calgranulines (S100A8, S100A9), de l'*eosinophil-derived neurotoxin* ou d'HMGB1.

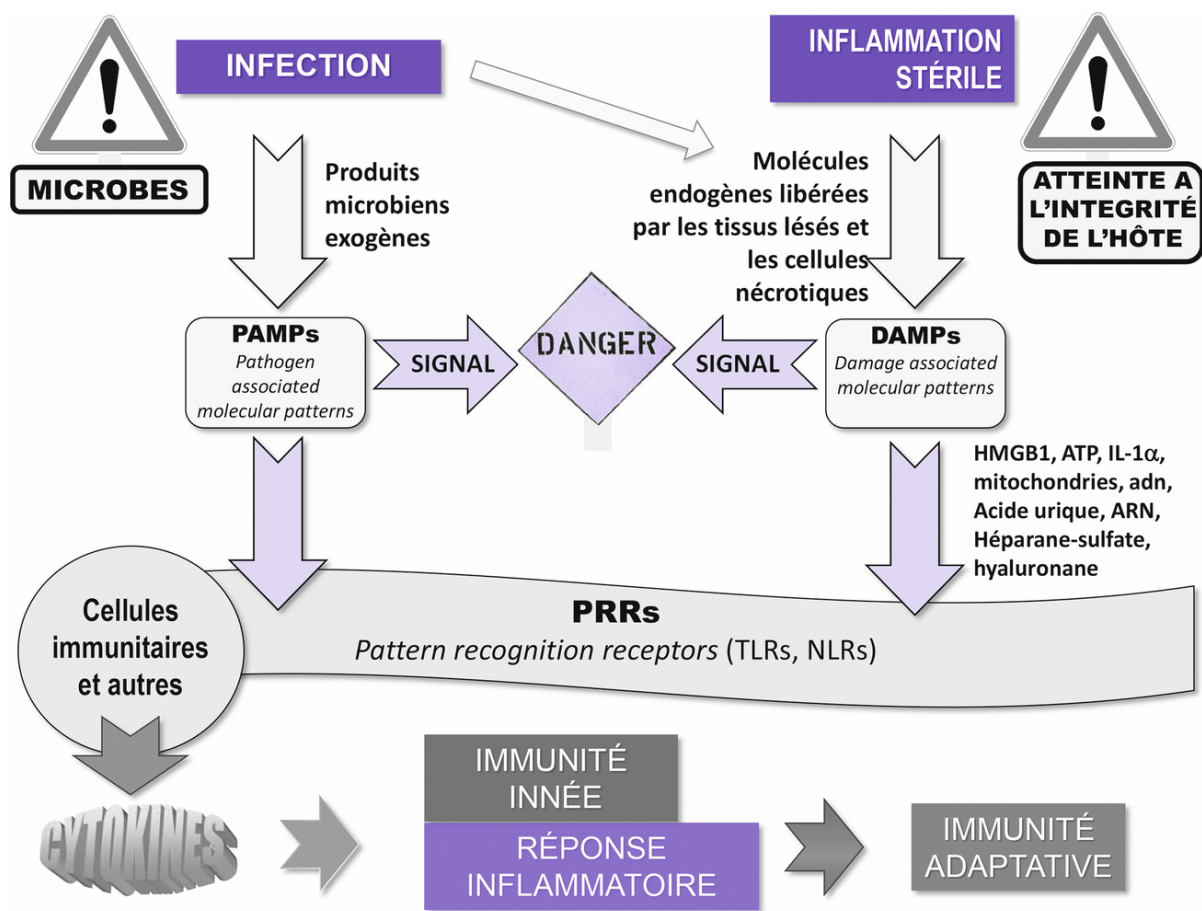


FIG. 51.1 Les produits microbiens libérés lors d'une infection et les molécules de danger endogènes libérées lors de lésions tissulaires et par les cellules nécrotiques initient la réponse immunitaire innée au site de l'agression suite à leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques. Reproduit de J.-M. Cavaillon, « Infection en réanimation », in P. Charbonneau & M. Wolff, Springer, 2013).

L'altération tissulaire libère d'autres DAMPs comme des fragments d'hyaluronane ou de l'héparane sulfate. Il n'est donc pas étonnant que la formation des *neutrophil extracellular traps* (NETs), qui a pour objectif de capturer les bactéries au sein de filets d'ADN, soit aussi à l'origine de la libération de DAMPs. À noter enfin que certaines cytokines intracellulaires comme l'IL-1 α et l'IL-33 peuvent aussi être considérées comme des DAMPs [7, 8].

L'ensemble de ces inducteurs agissent en synergie, car les produits bactériens n'agissent pas seuls au niveau de leurs cellules cibles. De nombreux autres signaux peuvent amplifier l'induction de cytokines. C'est en particulier le cas pour les anaphylatoxines générées par l'activation du complément. Ainsi des souris déficientes en C5, présentent des taux plus faibles de TNF α circulant et des index de sévérité bien moindres que ceux de souris normales lors d'un choc endotoxinique [9]. Les produits générés au cours de la coagulation peuvent également amplifier la production de cytokines par les monocytes/macrophages. L'IFN γ , l'IL-3, l'IL-32 ou le GM-CSF potentialisent la production de cytokines par les monocytes/macrophages. L'action combinée de plusieurs produits d'origine microbienne aboutit également à une amplification de la production de cytokines, et les conséquences de telles synergies sont de nouveau une toxicité accrue. Ainsi la létalité induite par *Candida albicans* est augmentée par l'injection simultanée de LPS. C'est également le cas des endotoxines et des exotoxines qui, associées, présentent une toxicité bien supérieure à celle observée avec les produits microbiens injectés individuellement. De même, l'existence d'une infection virale accroît de façon très significative la sensibilité des souris à un choc endotoxinique et est accompagnée d'une production accrue de cytokines [10]. L'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse agit aussi en synergie avec les

produits microbiens [11] tout comme le font les DAMPs. De même, certains médiateurs lipidiques ou certains neuromédiateurs agissent également en synergie avec les PAMPs. Par ailleurs, l'hypoxie entraîne une production accrue de cytokines induite par le LPS [12] et augmente la mortalité induite par des injections de LPS [13]. Enfin, des événements iatrogènes, comme suite à une ventilation mécanique, peuvent également amplifier le processus inflammatoire.

Détection des cytokines

On parle de « tempête cytokinique » pour caractériser la production exacerbée de cytokines qui permet leur détection dans les liquides biologiques tant au cours des infections que dans des situations expérimentales [14]. Dans l'heure qui suit l'initiation de la stimulation, une quantité abondante de TNF α est libérée, puis apparaîtront l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8. Ce schéma s'applique à l'apparition de ces cytokines dans le plasma de volontaires sains ayant reçu une injection intraveineuse d'endotoxine. Le taux de TNF α circulant est maximum 90 minutes après l'injection de LPS, tandis que les pics d'IL-6 et d'IL-8 sont atteints 3 heures après. L'IL-1 β plasmatique est détectée plus tardivement que le TNF α dans des modèles de bactériémie chez le babouin, tandis que les taux d'IL-6 et d'IL-8 vont croissant durant les 8 heures du suivi expérimental. Cette observation est en accord avec le fait que ces cytokines puissent être détectées longtemps après l'admission du patient en service de soins intensifs [15]. Si le TNF α fut la première cytokine détectée dans le plasma de patients présentant des infections graves, depuis lors l'IL-1 β , l'IL-6, l'IFN γ , le LIF, l'IL-8 et d'autres chémokines furent également retrouvées dans le plasma de ces patients, mais aussi dans diverses situations de stress non infectieux. Si certaines cytokines sont de véritables acteurs, coresponsables des signes cliniques observés chez ces patients, d'autres cytokines, au contraire sont le reflet de l'importance de l'agression ; c'est en particulier le cas de l'IL-6. Celle-ci est en effet un remarquable marqueur de gravité, et ses taux sont extrêmement bien corrélés avec le pronostic vital. Les premières études, dans leur majorité, ont porté sur les taux plasmatiques des cytokines à l'entrée du patient en service de réanimation. Dans la majorité des cas, les taux mesurés des différentes cytokines corrèlent entre eux, exception faite de « RANTES » (CCL5), une chémokine d'origine plaquettaire [16]. Une corrélation entre les taux de cytokines circulantes et la survie a également été observée avec le TNF α , l'IFN γ et l'IL-8. Tous les auteurs ne s'accordent pas sur le fait que des taux élevés de TNF α à l'admission puissent être un facteur prédictif ; certains suggèrent que c'est essentiellement la persistance de ces taux élevés qui constitue une information significative et qui est corrélée avec le possible développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale [17]. C'est essentiellement dans le cas de méningites bactériennes que les taux de TNF α corrèlent avec la sévérité de l'infection. Malheureusement aucun de ces dosages individuels ne permet de distinguer les patients SIRS des sujets sepsis. Néanmoins, il est possible qu'en combinaison avec d'autres biomarqueurs, ceux-ci puissent avoir quelque valeur diagnostique [18]. Malheureusement, une étude récente menée sur des patients en soins intensifs semble suggérer qu'une telle combinaison ne soit pas facile à définir [19]. La présence de cytokines détectables dans les liquides biologiques ne représente cependant que le « sommet de l'iceberg » [20]. En effet, les cytokines produites sont rapidement captées par leurs récepteurs spécifiques de haute affinité présents à la surface de nombreuses cellules. De plus, la demi-vie de ces cytokines circulantes est relativement courte. Cela reflète, sans doute, le tropisme des cytokines vers tel ou tel organe et l'action d'enzymes catalytiques, comme la cathepsine G, produite par les neutrophiles activés et capable de dégrader le TNF α . Les patients en aplasie médullaire après chimiothérapie anticancéreuse constituent un groupe à risque susceptible de développer un sepsis. Au cours des épisodes fébriles, de nombreuses mesures de cytokines et de récepteurs solubles ont été pratiquées. Il apparaît que, malgré le très faible nombre de leucocytes circulants, ces marqueurs sont détectés dans la circulation en quantité proche de celle qui est rapportée pour les patients non immunodéprimés.

Hétérogénéité individuelle

De nombreux éléments influencent la sévérité du processus inflammatoire, la susceptibilité aux infections et éventuellement le décès. Cela concerne des facteurs liés à l'agent pathogène lui-même (nature, virulence, site d'infection) et des facteurs liés à la qualité des soins. Mais de nombreux facteurs sont liés au patient lui-même : maladies sous-jacentes, événements stochastiques, statut

immunologique, âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, réactivation d'infection virale, groupe ethnique, et polymorphisme génétique.

Au regard des cytokines, l'hétérogénéité individuelle se manifeste à deux niveaux : d'une part en termes de taux de production de cytokines, d'autre part en termes d'intensité de réactivité cellulaire aux signaux délivrés par les cytokines. De nombreux facteurs génétiques contrôlent la capacité des cellules à produire de plus ou moins grandes quantités de cytokines en réponse à un même stimulus. Ces différents profils pourraient être associés à certaines pathologies (diabète, neuropaludisme et lupus érythémateux). Dans une analyse de la capacité de production de cytokines des cellules périphériques de sujets ayant survécu à un sepsis ou à une méningite, Westendorp *et al.* ont montré que cette survie était associée à un niveau de production de TNF en réponse au LPS inférieur à celui de sujets normaux [21]. De nombreux *single nucleotide polymorphisms* (SNP) ont été répertoriés au sein des gènes des cytokines ou de leurs promoteurs et sont aujourd'hui associés à une susceptibilité accrue à développer une infection ou un sepsis, à développer une défaillance d'organe et éventuellement en mourir. Il en est de même pour d'autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et inflammatoire, qu'il s'agisse des PRRs et autres récepteurs, des molécules de signalisation, des facteurs de la coagulation ou des différents médiateurs.

En outre, d'autres facteurs (rythme circadien, cycle hormonal, stress, âge, environnement et pathologies) interviennent aussi dans le niveau de production des cytokines et de réactivité à leurs messages. Ainsi par exemple, la prédisposition de patients en soins intensifs à développer un sepsis associé à un polymorphisme au sein d'un intron du gène de la lymphotoxine- α ne s'est révélée significative que chez les sujets masculins de plus de 60 ans [22]. De façon très intéressante, une prédisposition génétique à survivre à un sepsis a été aussi associée au polymorphisme au sein de l'ADN mitochondriale [23].

D'autre part, la réactivité des cellules à une même concentration de cytokines peut varier d'un sujet à l'autre. Ceci a été observé au niveau des cellules endothéliales qui, selon les individus dont elles proviennent, expriment des taux élevés, intermédiaires ou faibles de molécules d'adhérence en réponse à une activation par l'IL-1 ou le TNF [24].

Signalisation intracellulaire

Facteur de transcription NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B est activé par de nombreux stimuli tels que le stress, les cytokines ou des agents mitogènes, et il joue un rôle important dans l'inflammation. En effet, il régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans le processus inflammatoire, tels les cytokines de l'inflammation, les facteurs de croissance, les récepteurs de cytokines, les protéines de stress et les molécules d'adhérence des leucocytes. La famille NF- κ B comprend de nombreux membres, le p50 (NF- κ B1), le p52 (NF- κ B2), le p65 (RelA), le RelB et le c-Rel qui peuvent s'associer et former des hétéro- et/ou des homodimères. L'hétérodimère p65p50, la forme la plus couramment trouvée, se comporte comme un puissant transactivateur de gènes, contrairement à l'homodimère p50p50 qui se comporte comme un inhibiteur. Le facteur NF- κ B est régulé par un inhibiteur cytoplasmique appelé I κ B. Cette protéine appartient également à une grande famille qui inclut les I κ B α , β , γ , ϵ et le Bcl-3. Dans la cellule, en dehors de toute stimulation, le NF- κ B est retenu dans le cytoplasme par son inhibiteur l'I κ B avec lequel il forme un complexe inactif. Suite à une stimulation, l'inhibiteur I κ B est phosphorylé, puis subit une ubiquitination et une dégradation par la voie du protéasome. Le dimère de NF- κ B ainsi libéré, peut alors entrer dans le noyau, se lier à l'ADN et induire la transcription de nombreux gènes.

La liaison du TNF α ou de l'IL-1 à leurs récepteurs respectifs induit le recrutement de molécules adaptatrices et conduit à l'activation d'une kinase inductrice de NF- κ B (NIK) [25] (fig. 51.2). La signalisation *via* le récepteur du TNF passe par une protéine associée qui possède un domaine de mort (*death domain*) ; ce type de domaine est impliqué dans la mort cellulaire par apoptose et permet également des interactions protéine-protéine [26]. Cette protéine appelée TRADD (*TNF receptor-associated death domain*) peut s'associer *via* les domaines de mort au TRAF2 (*TNF receptor-associated factor-2*) et à la RIP (*receptor interacting protein*) une autre kinase contenant des domaines de mort. Pour l'IL-1, de nombreuses protéines associées au récepteur de cette cytokine sont nécessaires à la signalisation intracellulaire, et celui-ci possède des points communs avec le récepteur du LPS. Le récepteur du LPS est formé par l'association du CD14, une molécule ancrée dans la membrane

par un groupement phosphatidylinositol, qui capture le LPS, du *Toll-like receptor-4* (TLR4), récepteur transmembranaire qui transmet le signal à la cellule, ce dernier étant lui-même associé à la protéine extracellulaire MD-2 qui lie le LPS. La région intracellulaire du TLR4 partage des homologies avec la famille des récepteurs de l'IL-1 et est appelée TIR domain pour *Toll interleukin-1 receptor*. Le TLR4 partage également avec l'IL-1 des protéines participant à la cascade d'activation du NF- κ B. Les protéines MyD88 et TRAF6 (*TNF receptor-associated factor-6*) participent à la fois à la signalisation intracellulaire du LPS et de l'IL-1. La voie de l'IL-1 nécessite en amont la présence de la protéine IL-1RAcP (*IL-1 receptor accessory protein*) qui est le corécepteur de l'IL-1RI et qui s'associe à MyD88. Dans la cascade d'activation par l'IL-1, MyD88 interagit avec IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*), qui *via* TRAF6 active NIK. NIK semble être le point de convergence entre les voies d'activation de NF- κ B par le TNF α et l'IL-1 [25]. L'étape finale de cette cascade de protéine kinases est l'activation de kinases qui vont phosphoryler I κ B. Ces I κ B kinases (IKK) se trouvent associées au sein d'un complexe de haut poids moléculaire [27]. Le LPS en interagissant avec le TLR4 active également une voie de signalisation indépendante de MyD88. Cette cascade de signalisation implique les molécules adaptatrices TRIF (*TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β*) et TRAM (*TRIF-related adaptor molecule*) et le facteur de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor-3*). Cette voie de signalisation est initiée après l'internalisation du LPS dans des vacuoles endosomales [28]. La particularité de cette voie de signalisation est de non seulement activer NF- κ B, mais aussi d'induire des interférons de type I, en particulier l'IFN- β . Un autre capteur intracellulaire du LPS a été décrit [29] : la caspase 11 chez la souris (caspase 4/5 chez l'homme), aboutissant à ce qu'il est convenu d'appeler l'activation non canonique de l'inflammasome.

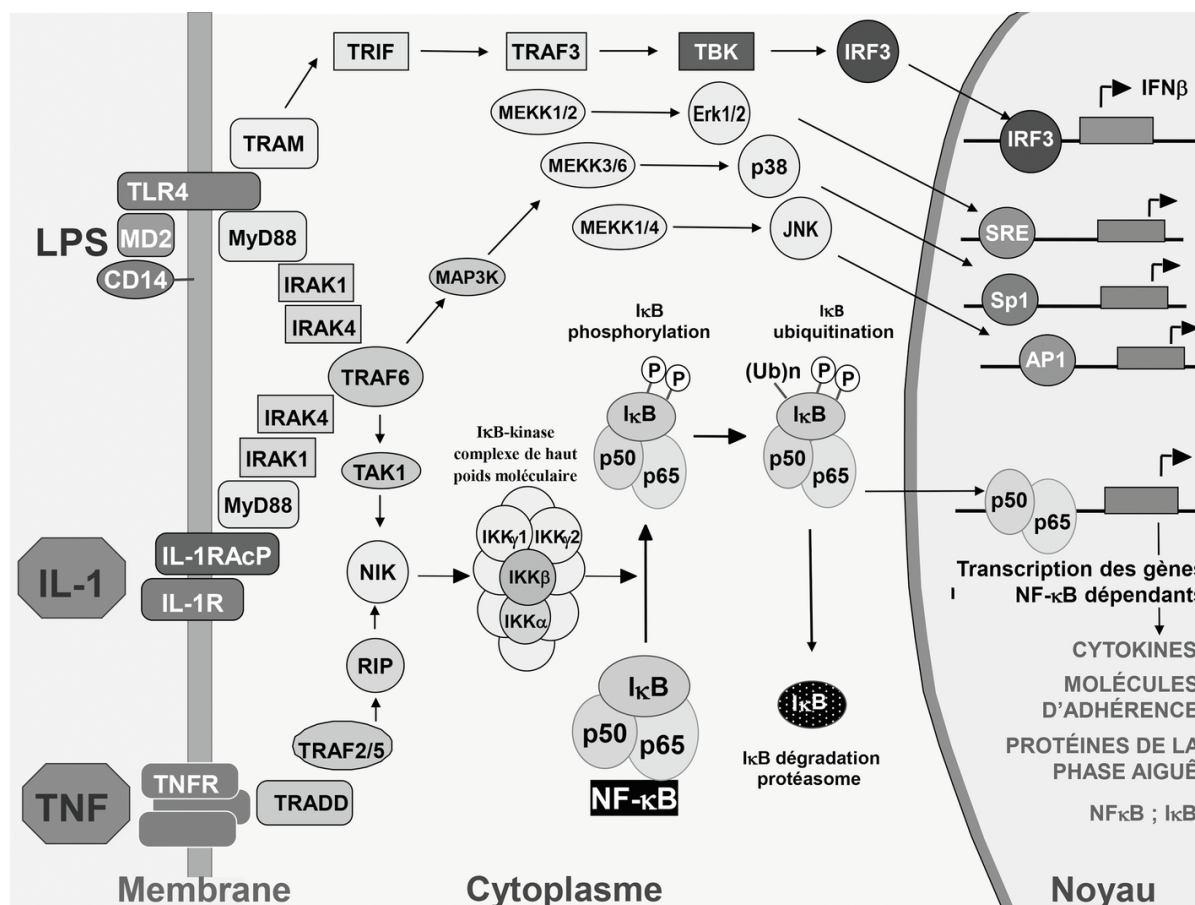


FIG. 51.2 Représentation schématique de la cascade d'activation de NF- κ B par le TNF α , l'IL-1 et le LPS.

Voie des kinases activées par les mitogènes (MAPK)

La cascade des MAPK est une autre voie de signalisation intracellulaire également activée lors de processus inflammatoires ; elle conduit aussi à l'activation de nombreux facteurs de transcription. Plusieurs cascades de MAPK ont été décrites, comme celle des kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK), celle de la *N-terminal kinase* de c-jun appelée aussi protéine kinase activée par le stress (JNK/SAP) et enfin celle de la kinase p38. La cascade des ERK, est fortement activée par des mitogènes et des facteurs de croissance et conduit à l'activation de l'ERK1 et de l'ERK2, tandis que les deux autres cascades sont fortement activées par l'IL-1, le TNF α , le LPS ou le stress. La cascade JNK aboutit à la phosphorylation de c-jun, un des composants du facteur de transcription AP-1, et à l'augmentation de ses capacités d'activateur de transcription. La voie JNK implique la MEKK-1, une kinase de kinase de MAPK, requise dans l'activation du facteur NF- κ B. La kinase p38 est impliquée dans l'activation de nombreux facteurs de transcription, et quelques expériences ont montré qu'elle pouvait également jouer un rôle dans l'activation de NF- κ B. En effet, un inhibiteur spécifique de la p38 empêche l'expression d'un gène rapporteur qui est sous le contrôle du NF- κ B [30]. Cet effet n'est pas dû à une inhibition de la liaison du NF- κ B avec l'ADN, la p38 ne semblant pas intervenir dans la régulation de la phosphorylation d'I κ B. Plus probablement, la p38 augmente l'activité de transactivateur de NF- κ B en induisant la phosphorylation de sa sous-unité p65. La p38 peut également contribuer *via* MSK1 et 2 (*mitogen- and stress-activated protein kinase*) à la phosphorylation des histones, une étape clé au niveau de l'ADN pour permettre l'accessibilité des sites de liaison du facteur NF- κ B.

Médiateurs lipidiques

Au cours des processus inflammatoires, l'IL-1 et le TNF induisent la néosynthèse de la phospholipase A₂ une enzyme qui transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est alors le substrat pour la cyclooxygénase inductible (ou COX2) à l'origine des prostaglandines et pour la 5-lipoxygénase qui synthétise les leucotriènes. Les cellules phagocytaires libèrent alors des médiateurs dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique : les prostaglandines et les thromboxanes qui font partie du groupe des eicosanoïdes. Bien des effets attribués à l'IL-1 et/ou au TNF α sont provoqués par la production de prostaglandines par les cellules cibles de ces cytokines. Ainsi, certaines activités de l'IL-1 peuvent être stoppées par des inhibiteurs de l'activité de la cyclooxygénase comme l'aspirine. Les médiateurs lipidiques jouent un rôle primordial dans les effets précoces de l'inflammation puisque ces molécules sont impliquées dans l'équilibre vasoconstriction-vasodilatation et agrégation-désagrégation plaquettaire. Le TNF et l'IL-1 induisent la production de prostaglandines E₂ (PGE₂) par de très nombreuses cellules cibles comme les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules synoviales, les fibroblastes, etc. Les PGE₂ induisent la fièvre et la douleur, augmentent la perméabilité vasculaire et la vasodilatation, mais aussi inhibent la production de TNF, la production des leucotriènes et favorisent la synthèse des lipoxines (médiateurs lipidiques anti-inflammatoires). Cette ambivalence est illustrée également sur l'action qu'ont les PGE₂ sur les cellules immunitaires ([fig. 51.3](#)). L'IL-1 est aussi capable d'induire une activation par les neutrophiles de la voie de la lipoxygénase libérant des leucotriènes (LTC₄ vasoconstricteur, LTB₄ chimiotactique, ou LTD₄ amplificateur de la perméabilité vasculaire) et une augmentation par les cellules endothéliales des prostacyclines (PGI₂, vasodilatatrices et désagrégantes plaquettaires). L'activation des cellules endothéliales par les cytokines permet la libération de vasoconstricteurs : le thromboxane A₂, la PGH₂ et l'anion superoxyde. Il faut noter que la durée de vie de ces médiateurs est très courte (demi-vie inférieure à 30 secondes pour le thromboxane A₂ à un pH physiologique).

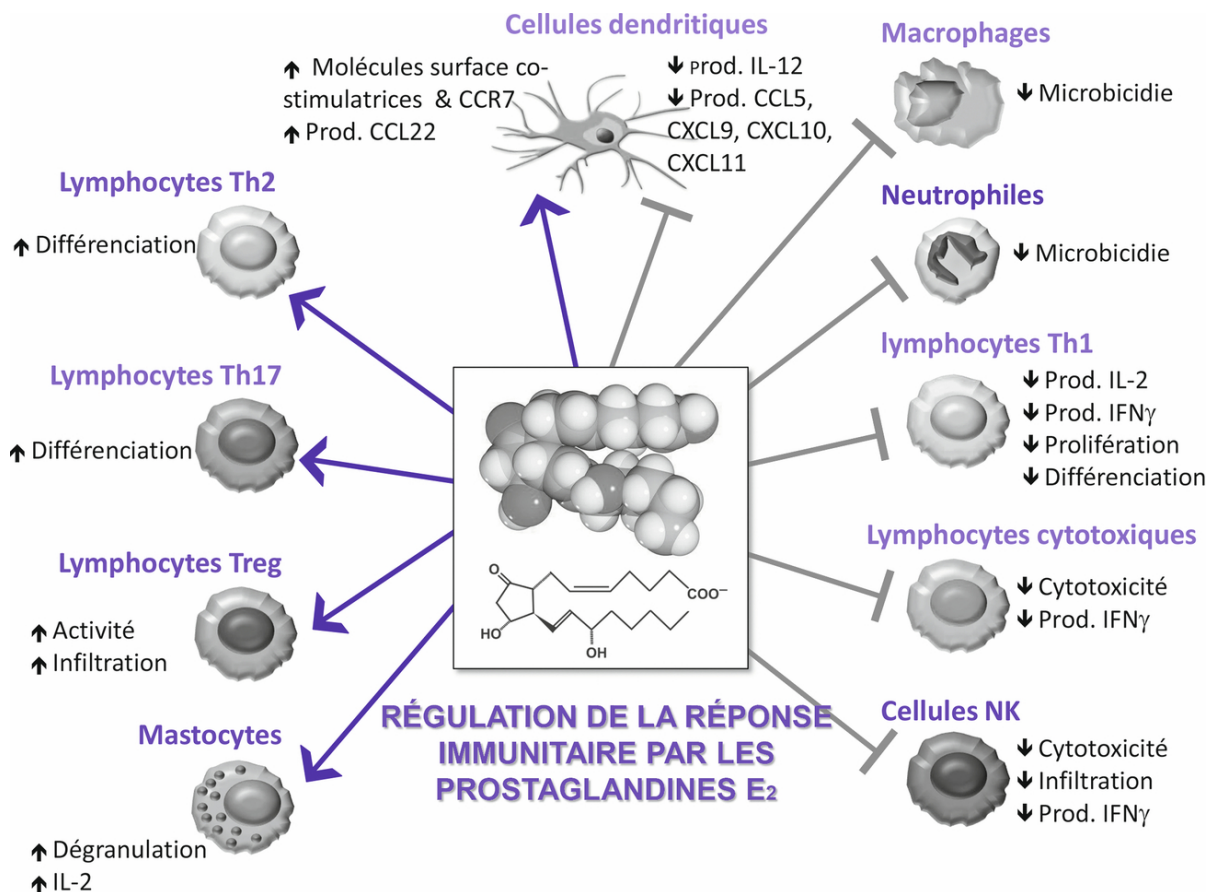


FIG. 51.3 Effets amplificateurs ou inhibiteurs des PGE₂ sur les différentes cellules immunitaires [31].

L'IL-1 et le TGF β , comme la thrombine, l'adrénaline et l'angiotensine II induisent la production d'endothéline qui provoque une vasoconstriction et augmente la pression sanguine. Au-delà de ses propriétés de constriction sur le muscle lisse, l'endothéline présente diverses activités sur le poumon, le rein, l'hypophyse et le foie.

Le *platelet activating factor* (PAF) est produit sous l'action consécutive de la phospholipase A₂ et de l'acyl-transférase. Le PAF est un bronchoconstricteur puissant qui entraîne une activation des plaquettes provoquant une activité procoagulante plaquettaire. Il n'est pas présent dans les cellules endothéliales au repos, et se forme dans les minutes qui suivent une stimulation des cellules par la thrombine, l'histamine ou les leucotriènes C₄. Il reste présent à la surface des cellules endothéliales et sert de costimulateur des neutrophiles qui adhèrent à la paroi endothéliale. Le PAF est ensuite détruit par les cellules endothéliales, ce qui limite sa durée de vie. Il est également produit par les monocytes et les cellules endothéliales activées par l'IL-1 et le TNF. L'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'IL-1 est probablement due en partie à l'action combinée des prostaglandines et du PAF.

Radicaux libres

Suite à l'action de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-oxydase sur l'oxygène, l'anion superoxyde est produit (O₂⁻) au cours du stress oxydatif, par les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes stimulés par les cytokines. Il contribue à l'activité microbicide mais exerce aussi un effet toxique pour les tissus environnants. La peroxydation des acides gras insaturés des phospholipides de membranes provoque une altération de la fluidité et de la perméabilité, s'accompagnant d'une libération des constituants cytoplasmiques. L'oxydation des acides aminés provoque aussi des altérations des protéines. L'IL-1, l'IL-6 et le TNF activent la manganèse-superoxyde dismutase qui convertit l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). La stimulation des cellules par le TNF α induit une transcription des messagers pour la

manganèse-superoxyde dismutase. Cette augmentation de production de l'enzyme est corrélée avec l'augmentation d'une résistance des cellules à l'action cytolytique du $\text{TNF}\alpha$. Par ailleurs, la myéloperoxidase agit sur H_2O_2 et en présence d'anions chlorure aboutit à la production d'acide hypochloreux (HOCl).

La production de monoxyde d'azote (NO) est le reflet de l'induction de la NO synthase inducible (iNOS ou NOS2) en réponse aux cytokines inflammatoires telles que l' $\text{IFN}\gamma$, l' IL-1 , le TNF et le *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) ou en réponse aux endotoxines. Cette enzyme transforme la L-arginine en NO et citruline. Le NO est ensuite rapidement oxydé en nitrite (NO_2^-) en présence d' H_2O ou en nitrate (NO_3^-) en présence d'oxyhémoglobine. La cytotoxicité du NO est la conséquence de sa capacité à inhiber la glycolyse, le cycle de Krebs, la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN. Si des souris déficientes en iNOS demeurent sensibles au choc endotoxinique, elles sont par contre protégées contre un choc hémorragique. L'interaction entre l'anion superoxyde et le monoxyde d'azote donne naissance au peroxy-nitrite (ONOO^-), une molécule particulièrement microbicide (fig. 51.4).

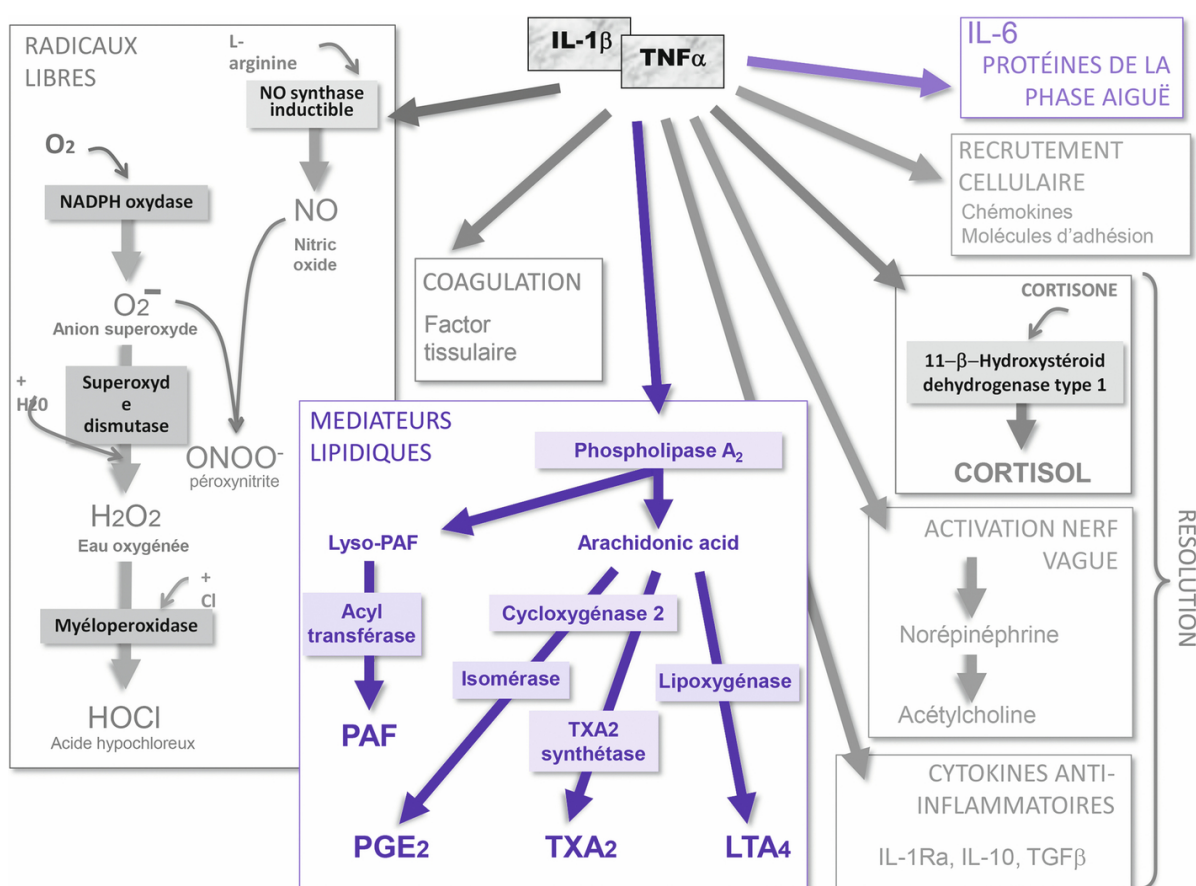


FIG. 51.4 Orchestration de l'inflammation par l' IL-1 et le $\text{TNF}\alpha$ suite à leur capacité à induire de nombreux médiateurs tant pro-inflammatoires qu'anti-inflammatoires.

Coagulation

Il existe une étroite interconnection entre inflammation et coagulation. D'une part, les cytokines de l'inflammation favorisent la coagulation, d'autre part de nombreux acteurs de la coagulation amplifient le processus inflammatoire. La plaque tournante en est l'induction de l'expression membranaire du facteur tissulaire (TF) à la surface des cellules endothéliales et des monocytes en réponse au LPS, au TNF ou à l' IL-1 . Ainsi l'injection de LPS chez des volontaires sains aboutit à la synthèse d'ARNm pour le TF au sein des monocytes et à l'apparition de complexe thrombine-

antithrombine dans la circulation [32]. L'expression du TF peut également être observée en réponse à l'interféron- γ , au CD40L, au MCP-1 (CCL2) ou au *vascular endothelial growth factor* (VEGF). À l'inverse, des cytokines comme l'IL-4 et l'IL-10 inhibent l'expression du TF. Dans de nombreux modèles animaux expérimentaux de sepsis, l'inhibition du TF s'est révélée être protectrice. Par ailleurs, l'IL-1 et le TNF favorisent l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Ainsi, simultanément, IL-1 et TNF favorisent la coagulation et limitent la fibrinolyse, aboutissant à un accroissement de la thrombose microvasculaire. Quant au processus inflammatoire, il est lui-même entretenu ou exacerbé par la thrombine qui active plaquettes et cellules endothéliales, ou par le facteur Xa. Si de nombreuses approches expérimentales ciblant la coagulation se sont révélées efficaces dans différents modèles animaux de sepsis (*tissue factor pathway inhibitor*, antithrombine III, protéine C activée), malheureusement aucune d'entre elles n'a été couronnée de succès dans des études cliniques [33].

Effets délétères des médiateurs de l'inflammation

L'IL-1 β et le TNF α sont les deux principaux chefs d'orchestre du processus inflammatoire. Leur production requiert l'activation d'enzymes spécifiques qui clivent les précurseurs de ces cytokines. Dans le cas du TNF, la *TNF alpha converting enzyme* (TACE), une métalloprotéinase, libère le TNF de la surface cellulaire. Dans le cas de l'IL-1 β , la pro-caspase 1 est activée au sein d'un complexe moléculaire intracellulaire appelé « inflammasome » suite à une action auto-protéolytique de l'enzyme. La caspase-1 mature ainsi générée clive alors le précurseur de l'IL-1 β . La sécrétion de l'IL-1 β requiert l'action de l'ATP sur son récepteur P2X7, l'entrée de calcium et l'activation d'une phospholipase. La maturation de l'IL-18 requiert le même processus. En fait, il existe plusieurs inflammasomes qui diffèrent par la nature de la molécule de reconnaissance du signal de danger. Leur activation peut se faire suite à l'interaction avec des PAMPs (peptidoglycane, flagelline, ADN...), des DAMPs (cristaux d'acide urique, cristaux de cholestérol, peptide amyloïde- β) mais aussi des substances inflammatoires (amiante, silice, *nanoparticles*, sels d'aluminium).

L'excès de production de ces cytokines est responsable des effets délétères associés à l'inflammation. On parle souvent de « tempête cytokinique » et celle-ci peut se produire en l'absence de toute initiation microbienne [34]. Outre le fait que l'IL-1 et le TNF favorisent la coagulation, l'injection d'IL-1 est à l'origine d'une hypotension associée à une leucopénie et à une thrombocytopénie. Bien d'autres perturbations physiologiques sont consécutives à l'injection d'IL-1, telles qu'une hypocalcémie, une hypoglycémie, une hyposidérémie, une augmentation du taux sérique des triglycérides, etc. L'injection de TNF α est à l'origine d'une hyperglycémie précoce suivie d'une hypoglycémie, de modifications cardiovasculaires (hypotension, perturbation des fonctions systoliques et diastoliques), d'une hyperlactacidémie, d'une hypoinsulinémie, de nécroses hémorragiques, d'altérations pulmonaires et d'une activation de la coagulation. L'IL-1 et le TNF sont responsables d'insuffisance respiratoire aiguë chez l'animal, et il est probable que ces médiateurs soient également à l'origine de la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). L'injection de TNF α associé à l'IL-1, ou de fortes doses de TNF α peuvent entraîner la mort avec des manifestations métaboliques semblables à celles observées chez les patients présentant un choc septique [35]. De très nombreuses études initiées dès 1985 par le groupe de Cérani [36], ont établi le rôle majeur du TNF dans les événements physiopathologiques associés au choc endotoxique. L'aspect mi-ange mi-démon du TNF est remarquablement illustré par les travaux employant des souris rendues incapables d'exprimer le récepteur de 55 kDa pour le TNF [37]. Ces souris sensibilisées par la galactosamine résistent parfaitement à l'endotoxine des bactéries à Gram-négatif ou à la toxine de staphylocoque lorsque celles-ci sont injectées à des doses létales pour des souris normales. Par contre, ces souris modifiées génétiquement succombent à des infections par *Listeria monocytogenes*, non létales chez la souris normale. L'interféron gamma, en tant que co-activateur des monocytes/macrophages, participe à l'emballage de la réponse. Ceci est illustré par le fait que des anticorps monoclonaux anti-IFN γ protègent la souris d'une injection létale de TNF α . L'IL-12 et l'IL-18 jouent également un rôle important en amont, en favorisant la production d'IFN γ . Leur neutralisation comme celle de nombreuses autres cytokines ou facteurs apparentés permet de protéger la souris de choc endotoxique ou de choc septique (tableau 51.1). L'HMGB1 figure parmi les médiateurs décrits responsables d'effets délétères au cours du sepsis. Ses taux plasmatiques sont accrus au cours du sepsis et plus encore chez les patients qui décèdent [38]. Dans des modèles murins, HMGB1

accroît la létalité induite par le LPS tandis que l'usage d'anticorps anti-HMGB1 protège contre un choc endotoxinique [38] et un choc septique [39]. De la même façon, des anticorps anti-HMGB1 sont protecteurs contre les effets d'un choc hémorragique, ainsi que dans des modèles d'ischémie-reperfusion. L'HMGB1 agit *via* le récepteur TLR4 [40] et est impliqué dans l'apoptose associée au sepsis [41]. De nombreuses autres cytokines favorisent le processus inflammatoire. C'est le cas des IL-17, IL-19, IL-23, IL-32 et IL-36 (fig. 51.5).

Tableau 51.1

Liste des médiateurs dont la neutralisation ou l'invalidation du gène protège la souris contre un choc endotoxinique ou un choc septique.

Cytokines	<i>Tumor necrosis factor</i> (TNF)
	Interleukine-1 (IL-1), IL-3, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-23, IL-27, IL-32
	Interféron gamma (IFN γ) ; IFN β
	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (GM-CSF)
	<i>Leukemia inhibitory factor</i> (LIF)
	<i>Macrophage migration inhibitory factor</i> (MIF)
Chémokines	CXCL8 (IL-8), CCL5, et les ligands de CCR1 ; CXCR1, CXCR2 ; & CCR4
Facteur de croissance	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF)
DAMPs	<i>High mobility group box-1</i> (HMGB1)
Complément	Anaphylatoxine C5a
Enzymes	Phospholipase A ₂ ; 5-lipoxygénase ; cyclooxygénase ; métalloprotéinases ; élastase ; <i>inducible NO synthase</i> ; caspase-1
Récepteurs	TREM-1 ; Fc γ R ; PGD2R ; <i>adenosine A₂ receptor</i>

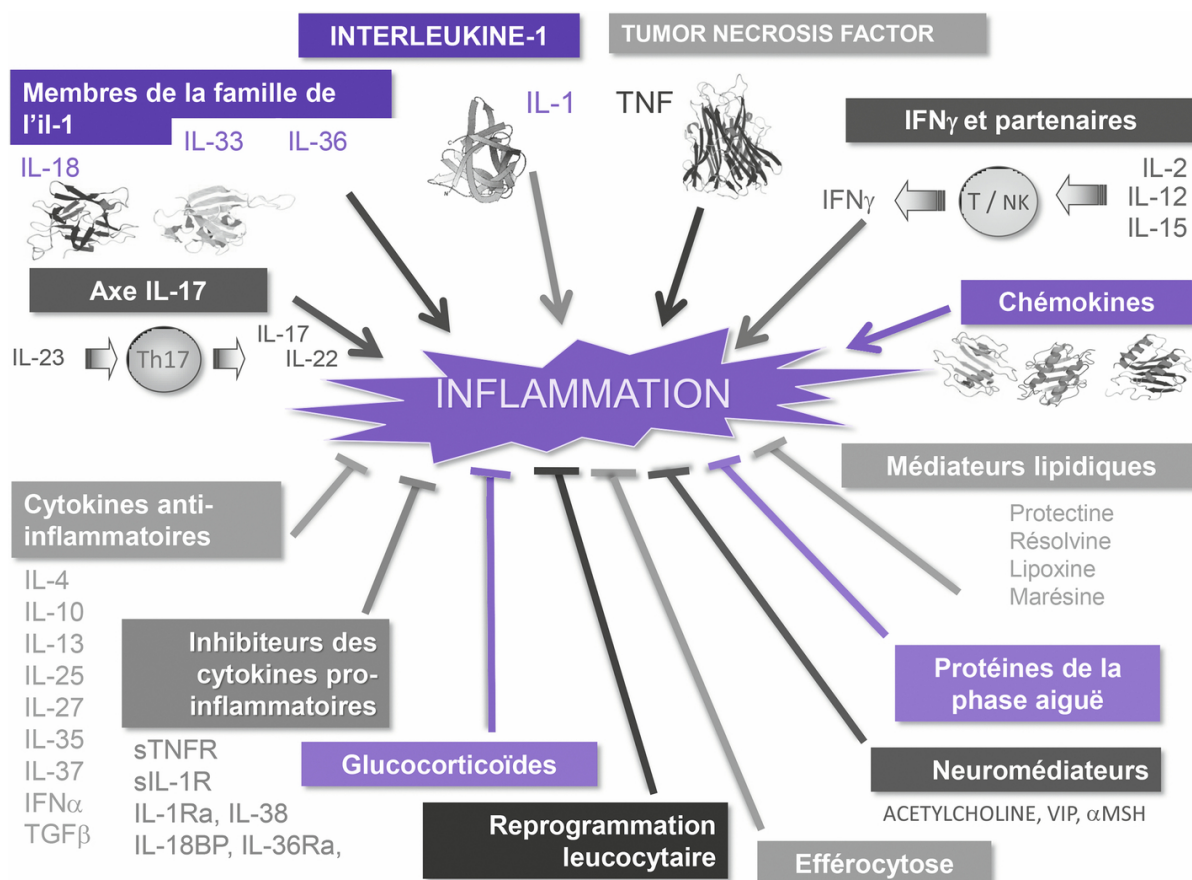


FIG. 51.5 Résumé des médiateurs et mécanismes impliqués dans les régulations positives et négatives de l'inflammation.

Rétrocontrôle négatif naturel

Cytokines anti-inflammatoires

L'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, le *transforming growth factor-β* (TGFβ) et l'interféron-α (IFNα) constituent un premier quintet de cytokines anti-inflammatoires. Elles doivent leur classification à leur capacité à inhiber la production d'IL-1, de TNFα, d'IL-6, d'IL-8 et autres chémokines par les monocytes/macrophages activés. De plus, les cytokines anti-inflammatoires peuvent s'opposer à l'induction de certaines des activités pro-inflammatoires générées par l'IL-1 et le TNF.

Les propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 sont illustrées par les souris rendues déficientes dans l'expression du gène de l'IL-10, qui développent des foyers inflammatoires importants au niveau du tube digestif. Chez la souris, un traitement par un anticorps anti-IL-10 augmente les taux circulants de TNFα et d'IFNγ après injection de LPS, confirmant que l'IL-10 contrôle les productions de ces cytokines au cours de l'endotoxémie. De même, l'injection préalable d'IL-10 protège la souris contre une endotoxémie expérimentale. L'IL-10 est détectable dans la circulation des patients septiques en taux et en fréquence d'autant plus élevés que les patients ont développé un choc septique [42]. L'IL-10 est également détectable après chirurgie associant une circulation extracorporelle.

Outre ses activités sur la production *in vitro* de cytokines, l'IL-4 peut contrecarrer certaines de leurs activités, comme l'induction des molécules ELAM-1 à la surface des cellules endothéliales ou la résorption osseuse. L'IL-4 peut prévenir la mortalité dans un modèle de péritonite aiguë chez la souris [43]. Cependant, au contraire de l'IL-10, l'injection d'IL-4 chez l'homme ne semble pas modifier la capacité des monocytes à produire de l'IL-1 et du TNFα après activation *in vitro*. L'IL-13, qui partage de nombreuses propriétés avec l'IL-4, protège la souris d'une endotoxémie létale [44].

En plus de leur action sur la production de cytokines de l'inflammation, les cytokines dites anti-inflammatoires, et en particulier le TGF β , diminuent la production d'anion superoxyde et de monoxyde d'azote. L'activité anti-inflammatoire du TGF β peut également refléter sa capacité à diminuer le nombre de récepteurs pour l'IL-1. L'injection conjointe de TGF β et de LPS aboutit à une réduction des ARNm de la NO synthase, empêche l'hypotension et accroît la survie dans un modèle de choc endotoxinique chez le rat [45]. La contribution anti-inflammatoire du TGF β 1 a été démontrée grâce aux souris déficientes en TGF β 1 qui meurent en 3 semaines avec une inflammation tissulaire généralisée [46]. De la même façon que pour l'IL-10, certains patients septiques présentent des taux plasmatiques accrus de TGF β [47].

Enfin, les travaux qui ont porté sur l'activité de l'IFN α au cours du processus inflammatoire ont démontré sa capacité à inhiber la production des cytokines de l'inflammation et à accroître in vivo les taux de formes solubles du récepteur du TNF. L'IFN α protège la souris d'un choc endotoxinique, même lors d'une injection tardive par rapport au LPS [48].

D'autres cytokines ont récemment été décrites pour leurs propriétés anti-inflammatoires : c'est le cas des IL-25, IL-27, IL-35 et IL-37 ([fig. 51.5](#)). À noter que cette dernière n'existe pas chez la souris.

Récepteurs solubles et antagonistes

Les cytokines anti-inflammatoires favorisent la production de l'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) qui vient occuper le récepteur spécifique de l'IL-1. Produit en excès molaire par rapport à l'IL-1, l'IL-1Ra empêche la fixation de l'IL-1. De façon analogue, il existe une IL-36Ra tandis que l'IL-18 est contrecarrée par une *IL-18 binding protein* (IL-18BP). De même, les cytokines anti-inflammatoires favorisent l'apparition des deux formes solubles du récepteur du TNF (la p50 et la p75) qui sont libérées de la surface des cellules (sTNFR I et II). Ces formes solubles peuvent alors se combiner au TNF et inhiber ses activités. Un rôle plus ambigu de ces formes solubles (fonction de transport et de protection) leur a également été attribué. De même, les formes solubles des récepteurs de l'IL-1 peuvent s'opposer à l'action de celle-ci. L'IL-1Ra et les formes solubles du TNFR et de l'IL-1R sont retrouvés en quantités accrues dans les plasmas des patients SIRS et septiques. À noter que les souris invalidées pour le gène de l'IL-1Ra peuvent, selon le contexte génétique, développer spontanément des pathologies inflammatoires chroniques (ex. : arthrite, psoriasis).

Protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont produites par le foie en réponse à de nombreuses cytokines comme l'IL-6, l'IL-1, le TNF, l'IL-11, l'IL-22, le LIF, et le TGF β . Pour beaucoup d'entre elles, leur rôle est de minimiser les effets délétères de l'inflammation (activité anti-protéases, élimination des débris en favorisant l'opsonisation, neutralisation des anions superoxyde, etc.). Leur bénéfice a été démontré dans des modèles murins suite à leur injection ou leur neutralisation, ou à l'aide de souris transgénique pour qui normalement la *C-reactive protein* (CRP) n'est pas accrue lors d'une réponse inflammatoire. Ainsi, la CRP limite la libération d'O₂ par les neutrophiles, en réduit le chimiotactisme, et protège contre des injections de C5a, de LPS ou d'histone [49].

Médiateurs lipidiques de résolution

De nombreux médiateurs lipidiques impliqués dans la phase de résolution de la réponse inflammatoire ont été découverts par Charles Serhan. Ils dérivent soit de l'acide arachidonique, soit des acides gras oméga-3 présents dans les huiles de poisson (acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque) et leur synthèse peut être favorisée par l'aspirine. On distingue les résolvines (RvE1 à 3 ; RvD1 à 6), les protectines (PD1), les marésines (MaR1 et 2) et les lipoxines (LPXA₄ et LPXB₄).

Ils sont produits par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages (dont les cellules microgliales). Ils agissent *via* des récepteurs couplés aux protéines-G. Les différents médiateurs présentent des propriétés diverses et variées. Ils ont la capacité de limiter le chimiotactisme des neutrophiles, la perméabilité vasculaire, la douleur, la fièvre, la vasodilatation, la production des cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, de leucotriènes, de prostaglandines et de PAF ; ils diminuent la résorption osseuse, les dommages tissulaires et la fibrose en favorisant la cicatrisation.

Ils inhibent l'activation de NF- κ B et modulent la production de différents miRNA. Enfin, ils favorisent la clairance bactérienne, augmentent la phagocytose et l'élimination des bactéries, limitent la translocation, et accroissent le processus d'éfferocytose [50]. Ainsi la résolvine D1 favorise la réponse de souris infectées par *Escherichia coli* [51] tandis que la résolvine D2 protège les souris dans un modèle de péritonite expérimentale [52].

Corticoïdes

Les glucocorticoïdes sont induits indirectement par les cytokines pro-inflammatoires qui comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF stimulent l'axe neuroendocrinien, aboutissant à la production de *corticotropin-releasing factor* (CRF) et d'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH). Les glucocorticoïdes traversent passivement la membrane cellulaire et sont capturés dans le cytoplasme par leurs récepteurs après dissociation de ceux-ci des *heat-shock proteins* qui leur sont associées. Les complexes se retrouvent alors dans le noyau de la cellule et peuvent se fixer au sein des promoteurs des gènes sur des *glucocorticoid responsive elements* qui peuvent soit amplifier soit inhiber leur transcription. Les glucocorticoïdes affectent plus de 900 gènes, en inhibant tout particulièrement la transcription de ceux codant pour les cytokines inflammatoires. Notons que les corticoïdes possèdent la capacité d'augmenter l'expression à la surface de divers types cellulaires des récepteurs pour certaines cytokines : par exemple, les récepteurs pour l'IL-2, l'IL-6 et l'IL-7 à la surface des lymphocytes T, les récepteurs pour l'IL-2 et l'IL-15 à la surface des cellules NK, les récepteurs pour l'IL-1 à la surface des neutrophiles, et les récepteurs pour le TNF à la surface des monocytes et des cellules épithéliales. En outre, les glucocorticoïdes inhibent l'expression de la NO synthase, de la NADPH oxydase ou de la cyclooxygénase, tout comme ils s'opposent au chimiotactisme. Les corticoïdes induisent la production d'annexine-1, favorisent la production d'IL-10, et en synergie avec l'IL-6 amplifient la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Nombre de patients septiques présentent une déficience surrénalienne, et si une étude a démontré que des doses légèrement supraphysiologiques durant une période relativement longue semblent être bénéfiques pour les patients en état de choc septique [53]. Cette étude non confirmée ultérieurement [54] a cependant été retrouvée positive lors d'une nouvelle investigation contre placebo en utilisant la combinaison hydrocortisone + fludrocortisone [55]. La complexité de l'interaction entre cytokines et corticoïdes est illustrée par les travaux de Calandra *et al.* [56], qui ont démontré que les corticoïdes induisent aussi la production de MIF. Le MIF, première cytokine décrite en 1966, redécouvert comme étant également un produit de l'hypophyse, semble s'opposer aux effets inhibiteurs des corticoïdes sur la production de cytokines de l'inflammation. Son récepteur est constitué du complexe CD44-CD74.

Reprogrammation leucocytaire

La reprogrammation leucocytaire concerne essentiellement les macrophages qui subissent des modifications épigénétiques après une première activation. Ces modifications aboutissent à limiter leur capacité à produire des médiateurs de l'inflammation tout en maintenant leurs propriétés anti-infectieuses. Initialement décrit comme le phénomène de tolérance aux endotoxines, il s'est avéré que le mécanisme concerne l'ensemble des agonistes des récepteurs TLR (on parle aussi de *cross-tolerance*). Ce phénomène est retrouvé lors de l'analyse des leucocytes prélevés chez des patients SIRS ou sepsis [57]. Souvent présenté comme la mémoire de l'immunité innée, le phénomène qualifie le statut des cellules immunitaires après une première rencontre avec une substance activatrice et les modifications épigénétiques qui s'ensuivent. Celles-ci orientent la qualité de la réponse cellulaire lors d'une seconde stimulation. Si l'endotoxine limite la seconde réponse, d'autres substances, comme le BCG ou les β -glucanes, favorisent au contraire la réactivité cellulaire lors d'une seconde activation (phénomène de *priming*) [58]. Outre les macrophages, les cellules NK peuvent également présenter un état de mémoire immunitaire innée. La localisation tissulaire des cellules immunitaires influence l'observation de ce processus [59].

Système nerveux central et périphérique

Outre l'action des cytokines au niveau central évoqué ci-dessus et l'activation de l'axe neuro-endocrinien, le système nerveux central peut, *via* le nerf vague et le système nerveux sympathique

périphérique, directement interférer sur le processus inflammatoire au niveau tissulaire. Il a été montré que des neuromédiateurs tels que l'adrénaline, le *vasoactive intestinal peptide* (VIP) et le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) avaient la potentialité de diminuer la production de l'IL-1 et du TNF. Il a surtout été montré que l'acétylcholine était un important régulateur négatif de l'inflammation en agissant tant au niveau des monocytes/macrophages que des cellules endothéliales [60, 61]. L'acétylcholine agit *via* le récepteur $\alpha 7$ -nicotinique à la surface de ces cellules. Il a été montré par la suite, qu'en définitive ce sont les lymphocytes T spléniques qui sont la source locale d'acétylcholine après avoir été stimulés par la norépinéphrine libérée par les neurones spléniques adrénergiques, eux-mêmes activés dans les ganglions céliques par l'acétylcholine libérée par le nerf vague [62].

Altération du statut immunologique

L'intensité de la réponse anti-inflammatoire est proportionnelle à celle de la réponse pro-inflammatoire [63]. Cela ne va pas sans perturbation du statut immunologique des cellules circulantes des patients. Sans doute parle-t-on à tort d'un état d'immunosuppression, car dans les tissus les cellules immunitaires demeurent hyperactivées [64]. Il n'en demeure pas moins que de nombreuses analyses illustrent l'altération du statut immunologique des patients comme la prédisposition des patients SIRS à développer des infections nosocomiales. Si Roger Bone a créé l'acronyme CARS (pour *compensatory anti-inflammatory response syndrome*), ce mécanisme a sans doute pour objectif de limiter l'intensité de la réponse inflammatoire tout en conservant les mécanismes anti-infectieux [65]. La diminution de la réactivité aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée [66] et la réactivation des infections virales [67] illustrent *in vivo* l'altération du statut immunologique. *In vitro*, le CARS est caractérisé par l'altération de la production de cytokines inflammatoires par les monocytes [68], les neutrophiles [69], les lymphocytes T [70] et les cellules NK [71]. Ces dernières présentent également une altération de leur activité cytotoxique [72]. De nombreuses fonctions macrophagiques telles que la capacité de présentation de l'antigène, l'activité cytotoxique ou l'explosion oxydative sont altérées chez des patients SIRS. L'effondrement de l'expression du marqueur HLA-DR à la surface des monocytes circulants corrèle avec la gravité, et le maintien d'un faible taux d'expression est associé au décès des patients [73, 74]. L'altération de l'expression d'HLA-DR intervient rapidement après l'agression au niveau des monocytes CD14^{HIGH} et les glucocorticoïdes et l'IL-10 contribuent à ce phénomène. Le phénomène est plus lent au niveau des monocytes CD14^{LOW} et n'implique par l'IL-10 [75]. Une apoptose accrue des lymphocytes et des cellules dendritiques, et une apoptose réduite des neutrophiles caractérisent également ces perturbations [76]. L'implication des lymphocytes T-régulateurs (Treg), des cellules myéloïdes suppressives, de l'IL-10, de l'IL-4, du TGF β des PGE₂ ou du NO a été évoqué pour expliquer cette altération du statut immunologique. La proposition de stimuler le système immunitaire comme approche thérapeutique est très en vogue [77], mais on est en droit de s'interroger sur la dangerosité d'une telle thérapie, sachant que le statut immunologique des leucocytes varie grandement d'un compartiment à un autre [78].

Cytokines *pro-versus* anti-inflammatoires : une dichotomie trop simpliste

Les propriétés des cytokines peuvent être grandement modifiées selon le contexte, la nature de la cellule cible, la chronologie d'action, la nature de l'activateur, ou le compartiment tissulaire où elles agissent [79]. Ainsi, alors que certaines cytokines anti-inflammatoires répriment la production de cytokines par les monocytes/macrophages, elles peuvent au contraire favoriser leur production en agissant sur d'autres cellules comme les lymphocytes B, les cellules endothéliales, les neutrophiles ou les cellules épithéliales. Ainsi par exemple, même si les propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 ne font aucun doute, il n'en demeure pas moins que certaines situations physiopathologiques suggèrent que l'IL-10 puisse se comporter différemment. C'est le cas de certaines observations lors de rejets de greffes, de l'inflammation oculaire, de maladies auto-immunes ou de réponse antitumorale, qui suggèrent que l'IL-10 puisse agir comme une cytokine immunostimulante et/ou pro-inflammatoire. Sans doute une des cytokines les plus ambiguës est l'IL-6. À l'inverse, les cytokines pro-inflammatoires peuvent présenter des potentialités anti-inflammatoires et la chronologie d'exposition des cellules aux cytokines peut totalement modifier la signalisation. Ainsi, le processus inflammatoire

est un enchevêtrement complexe de signaux, souvent responsables d'effets « parasites » non escomptés, souvent appelés à se neutraliser, mais dont la finalité première est de restaurer l'homéostasie de l'hôte après une agression.

Références

- [1] Czermak B.J., Sarma V., Pierson C.L., et al. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med.* 1999;5:788–792.
- [2] De Forge L.E., Kenney J.S., Jones M.L., et al. Biphasic production of IL-8 in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human whole blood. Separation of LPS- and cytokine-stimulated components using anti-tumor necrosis factor and anti-IL-1 antibodies. *J Immunol.* 1992;148:2133–2141.
- [3] Krijgsveld J., Zaat S.A., Meeldijk J., et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are c-terminal deletion products of cxc chemokines. *J Biol Chem.* 2000;275:20374–20381.
- [4] Egesten A., Eliasson M., Johansson H.M., et al. The CXC chemokine MIG/CXCL9 is important in innate immunity against *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2007;195:684–693.
- [5] Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991–1045.
- [6] Klune J.R., Dhupar R., Cardinal J., et al. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med.* 2008;14:476–484.
- [7] Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:321–342.
- [8] Moussion C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One.* 2008;3:e3331.
- [9] Barton P.A., Warren J.S. Complement component C5 modulates the systemic tumor necrosis factor response in murine endotoxic shock. *Infect Immunity.* 1993;61:1474–1481.
- [10] Nansen A., Pravsgaard C.J., Marker O., et al. Sensitization to lipopolysaccharide in mice with asymptomatic viral infection : role of T-cell-dependent production of interferon- γ . *J Infect Dis.* 1997;176:151–157.
- [11] Lin T., Kwak Y.H., Sammy F., et al. Synergistic inflammation is induced by blood degradation products with microbial Toll-like receptor agonists and is blocked by hemopexin. *J Infect Dis.* 2010;202:624–632.
- [12] Ghezzi P., Dinarello C.A., Bianchi M., et al. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine.* 1991;3:189–194.
- [13] Gerlach H., Gerlach M., Clauss M. Relevance of tumour necrosis factor-alpha and IL-1-alpha in the pathogenesis of hypoxia-related organ failure. *Eur J Anaesthl.* 1993;10:273–285.
- [14] Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018–1028.
- [15] Munoz C., Misset B., Fitting C., et al. Dissociation between plasma and monocyte-associated cytokines during sepsis. *Eur J Immunol.* 1991;21:2177–2184.
- [16] Cavaillon J.M., Adib-Conquy M., Fitting C., et al. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):535–544.
- [17] Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J., et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103:565–575.

- [18] Parlato M., Cavaillon J.M. Host response biomarkers in the diagnosis of sepsis: a general overview. *Methods Mol Biol.* 2015;1237:149–211.
- [19] Parlato M., Philippart F., Rouquette A., et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1061–1070.
- [20] Cavaillon J.M., Munoz C., Fitting C., et al. Circulating cytokines : the tip of the iceberg?. *Circ Shock.* 1992;38:145–152.
- [21] Westendorp R., Langermans J., Huizinga T., et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet.* 1997;349:170–173.
- [22] Watanabe E., Buchman T.G., Hirasawa H., et al. Association between lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med.* 2010;38:181–193.
- [23] Baudouin S.V., Saunders D., Tiangyou W., et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet.* 2005;366:2118–2121.
- [24] Bender J.R., Sadeghi M.M., Watson C., et al. Heterogeneous activation thresholds to cytokines in genetically distinct endothelial cells : evidence for diverse transcriptional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:3994–3998.
- [25] Malinin N.L., Boldin M.P., Kovalenko A.V., et al. MAP3K-related kinase involved in NF- B induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature.* 1997;385:540–544.
- [26] Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation. *Cell.* 1995;81:495–504.
- [27] Di Donato J.A., Hayakawa M., Rothwarf D.M., et al. A cytokine-responsive I B kinase that activates the transcription factor NF- B. *Nature.* 1997;388:548–554.
- [28] Tan Y., Kagan J.C. A cross-dosciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol Cell.* 2014;54:212–223.
- [29] Kayagaki N., Warming S., Lamkanfi M., et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase 11. *Nature.* 2011;479:117–121.
- [30] Wesselborg S., Bauer M.K.A., Vogt M., et al. Activation of transcription factor NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase is mediated by distinct and separed stress effector pathways. *J Biol Chem.* 1997;272:12422–12429.
- [31] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol.* 2012;188:21–28.
- [32] Franco R.F., de Jonge E., Dekkers P.E., et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia : relationship with activation of coagulation. *Blood.* 2000;96:554–559.
- [33] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way?. *Crit Care Med.* 2012;40:2704–2708.
- [34] Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018–1028.
- [35] Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986;234:470–474.
- [36] Beutler B., Milsark I.W., Cerami A.C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science.* 1985;229:869–871.
- [37] Rothe J., Lesslauer W., Loscher H., et al. Mice lacking the TNF receptor 1 are resistant to TNFmediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature.* 1993;364:798–802.
- [38] Wang H., Bloom O., Zhang M., et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285:248–251.
- [39] Yang H., Ochani M., Li J., et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous highmobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:296–301.
- [40] Tsung A., Sahai R., Tanaka H., et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med.* 2005;201:1135–1143.

- [41] Qin S., Wang H., Yuan R., et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med.* 2006;203:1637–1642.
- [42] Marchant A., Deviere J., Byl B., et al. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet.* 1994;343:707–708.
- [43] Sawyer R.G., Rosenlof L.K., Pruett T.L. IL-4 prevents mortality from acute but not chronic murine peritonitis and induces an accelerated TNF response. *Eur Surg Res.* 1996;28:119–123.
- [44] Muchamuel T., Menon S., Pisacane P., et al. IL-13 protects mice from lipopolysaccharide-induced lethal endotoxemia – Correlation with down-modulation of TNF- α , IFN- γ , and IL-12 production. *J Immunol.* 1997;158:2898–2903.
- [45] Perrella M.A., Hsieh C.M., Lee W.S., et al. Arrest of endotoxin induced hypotension by transforming growth factor- β 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2054–2059.
- [46] Shull M.M., Ormsby I., Kier A.B., et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992;359:693–699.
- [47] Marie C., Cavaillon J.M., Losser M.R. Elevated levels of circulating transforming growth factor- 1 in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1996;125:520–521.
- [48] Tzung S.P., Mahl T.C., Lance P., et al. Interferon- α prevents endotoxin-induced mortality in mice. *Eur J Immunol.* 1992;22:3097–3101.
- [49] Abrams S.T., Zhang N., Dart C., et al. Human CRP defends against the toxicity of circulating histones. *J Immunol.* 2013;191:2495–2502.
- [50] Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510:92.
- [51] Chiang N., Fredman G., Backhed F., et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature.* 2012;484:524–528.
- [52] Spite M., Norling L.V., Summers L., et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature.* 2009;461:1287–1291.
- [53] Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–871.
- [54] Sprung C.L., Annane D., Keh D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111–124.
- [55] Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378:809–818.
- [56] Calandra T., Bernhagen J., Metz C.N., et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature.* 1995;376:68–71.
- [57] Cavaillon J.M., Adrie C., Fitting C., et al. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2005;11:311–320.
- [58] Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9:355–361.
- [59] Rasid O., Cavaillon J.M. Compartment diversity in innate immune reprogramming. *Microbes Infect.* 2018;20:156–165.
- [60] Wang H., Yu M., Ochani M., et al. Nicotinic acetylcholine receptor α 7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421:384–388.
- [61] Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:1113–1123.
- [62] Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334:98–101.
- [63] Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63–78.

- [64] Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M., Cloez-Tayarani I., et al. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon : a review. *J. End. Res.* 2001;7:85–93.
- [65] Adib-Conquy M., Cavaillon J.-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101:36–47.
- [66] Christou N.V. Host defense mechanism in surgical patients : a correlation study of the DTH skin test response, granulocyte function and sepsis. *Can J Surg.* 1985;28:39–49.
- [67] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413–422.
- [68] Munoz C., Carlet J., Fitting C., et al. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest.* 1991;88:1747–1754.
- [69] Marie C., Muret J., Fitting C., et al. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and non-septic systemic inflammatory response syndrome. *Blood.* 1998;91:3439–3446.
- [70] Muret J., Marie C., Fitting C., et al. Ex vivo T-lymphocyte derived cytokine production in SIRS patients is influenced by experimental procedure. *Shock.* 2000;13:169–174.
- [71] Souza-Fonseca-Guimaraes F., Parlato M., Philippart F., et al. Toll-like receptors expression and interferon- production by NK cells in human sepsis. *Crit Care.* 2012;16:R206.
- [72] Puente J., Carvajal T., Parra S., et al. In vitro studies of natural killer cell activity in septic shock patients. Response to a challenge with alpha-interferon and interleukin-2. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31:271–275.
- [73] Hershman M.J., Cheadle W.G., Wellhausen S.R., et al. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patients. *Br J Surg.* 1990;77:204–207.
- [74] Monneret G., Lepape A., Voirin N., et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175–1183.
- [75] Kim O.Y., Monsel A., Bertrand M., et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010;14(2):R61.
- [76] Hotchkiss R.S., Nicholson D.W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:813–822.
- [77] Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., et al. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol Med.* 2014;20:224–233.
- [78] Cavaillon J.M., Eisen D., Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate?. *Crit Care.* 2014;18:216.
- [79] Cavaillon J.-M. Pro- versus anti-inflammatory cytokines : myth or reality. *Cell Mol Biol.* 2001;47:695–702.

¹ Ce chapitre est dédié à la mémoire du Dr. Adib-Conquy, décédée prématurément, co-auteure de la précédente version, qui fut une scientifique hors pair et une enseignante dévouée et attentive.