



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Immunité innée et sepsis : quand le danger vient de l'intérieur...

Endogenous danger signal participate in immune system activation in sepsis

A. Tesniere^{a,b,c}, F. Pène^{d,e,f}, J.-P. Mira^{d,e,f,*}

^a Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

^b Université Paris-Sud-11, 91405 Orsay cedex, France

^c « Apoptosis, Cancer and Immunity », Inserm U848, 94805 Villejuif, France

^d Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^e Département de biologie cellulaire, CNRS UMR 8104, Inserm U567, institut Cochin, université Paris-Descartes, 75006 Paris, France

^f Université Paris-Descartes, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 3 avril 2008

MOTS CLÉS

Sepsis ;
LPS ;
TLR4 ;
HMGB1 ;
*Danger-associated
molecular patterns*,
alarmines

KEYWORDS

Sepsis;
LPS;
TLR4;

Résumé Le choc septique reste une pathologie grave et fréquente de réanimation, associée à une mortalité élevée malgré des progrès considérables dans sa prise en charge précoce et les moyens de support des défaillances d'organes. Lors de l'infection, le système immunitaire joue un rôle central, à la fois bénéfique et délétère, en reconnaissant en outre les produits microbiens et en déclenchant une réponse immunitaire appropriée, mais aussi en initiant une réponse inflammatoire parfois exagérée. La compréhension des mécanismes d'activation de l'immunité innée aboutissant à l'apparition d'un choc septique a récemment progressé grâce aux résultats de travaux expérimentaux et aux leçons tirées des nombreux essais cliniques négatifs. Ainsi, le modèle classique du choc septique a été enrichi de nouveaux acteurs endogènes, agissant comme des signaux de danger générés par la réponse à l'infection. Le rôle et l'importance de ces signaux dans le contrôle de la réponse immunitaire pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Summary Despite numerous efforts in early recognition, appropriate antibiotherapy and improvement in organ support techniques, septic shock remains a frequent cause of death in intensive care unit. Upon infection, the immune system plays a central role in identifying bacterial components and triggering an appropriate immune response, but also accounts for the uncontrolled inflammatory response that underlies septic shock. Based on both experimental data and lessons learned from negative clinical trials, new insights in the control of the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-paul.mira@cch.aphp.fr (J.-P. Mira).

HMGB1;
Damps;
Alarmin

initiation of the immune response have been recently discovered and led to revisit the classical pathophysiological model of septic shock. Indeed, endogenous molecules, produced during host response to aggression and acting as danger signals, have been shown to play a major role in the control of the immune response. These new regulators, integrated into a revisited model of septic shock may represent potential important therapeutic targets.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Introduction

Le sepsis constitue un syndrome clinique complexe qui demeure grevé d'une lourde mortalité malgré les progrès réalisés en terme de traitements anti-infectieux et de supports de défaillances d'organes en réanimation [1,2]. Au cours des dix dernières années, des avancées majeures ont été réalisées dans la compréhension des interactions entre hôtes et pathogènes. Ces avancées ont abouti à un modèle physiopathologique dans lequel le sepsis est considéré comme étant essentiellement la conséquence d'une réaction inflammatoire exacerbée et décompartmentalisée déclenchée par des constituants bactériens reconnus par les récepteurs de type Toll (Toll-like receptors : TLRs) (Fig. 1A) [3–5]. Cependant, certaines observations expérimentales, soutenues par les résultats négatifs d'essais cliniques ont permis de faire évoluer ce concept et d'en affiner sa compréhension. Ainsi, la mise en évidence de molécules endogènes agissant comme des signaux de danger a notamment permis de mieux comprendre les mécanismes gouvernant la réponse immunitaire innée au cours du choc septique. Alors que les tentatives de modulation de la réponse inflammatoire se sont jusqu'à maintenant avérées décevantes, ces avancées physiopathologiques ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Dans cette revue, nous rappellerons les notions générales concernant les interactions hôte–pathogène, puis nous discuterons du couplage entre signaux de danger et TLRs dans la nouvelle physiopathologie du sepsis et des défaillances d'organes.

Le paradigme classique du sepsis : les pathogènes seuls responsables via les TLRs

La réponse de l'hôte suite à une infection fait appel à des mécanismes dépendant de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. L'immunité adaptative fait intervenir des mécanismes cellulaires et humoraux extrêmement spécifiques contrôlés par les lymphocytes T et B, mais nécessite une latence de quelques jours pour être pleinement efficace. À l'inverse, la rencontre de l'hôte avec un agent pathogène met immédiatement en jeu une réponse immunitaire innée qui est à l'origine d'une réaction inflammatoire caractérisée notamment par la production massive de cytokines et chémokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ), de protéines de la phase aiguë (système du complément, protéine C-réactive), et par l'activation de la coagulation. Cette réponse inflammatoire précoce est nécessaire et indispensable à l'éradication du pathogène, mais peut aboutir à des dégâts tissulaires au niveau du site infecté et à la dysfonction d'organes non infectés lorsque les mécanismes de régulation sont dépassés [6]. Cette réponse inflammatoire est rapidement suivie d'une réponse anti-inflammatoire compensatrice, qui peut aboutir à une immunoparalysie

complexe pouvant favoriser la survenue d'infections secondaires.

Les TLRs : une relative spécificité de l'immunité innée

L'interface entre les microorganismes et les cellules de l'immunité innée est constituée principalement par les TLRs qui sont capables de reconnaître spécifiquement certains déterminants moléculaires microbiens : *microbial-associated molecular patterns* (Mamps) ou *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) [7]. L'expression des TLRs est adaptée à leur fonction de première ligne de défense anti-infectieuse. Ils sont notamment exprimés par les cellules de l'immunité innée (polynucléaires, monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et par les cellules en contact avec l'extérieur (épiderme, épithélia respiratoire et digestif, endothélium). Les TLRs jouent un rôle majeur dans l'initiation de la réponse inflammatoire précoce en réponse à une infection, mais également dans l'organisation et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative en favorisant l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T [8,9]. De manière plus inattendue, des travaux récents ont impliqué les TLRs dans les processus inflammatoires rencontrés dans des pathologies non infectieuses comme le cancer ou l'athérosclérose [10,11], ouvrant ainsi une nouvelle voie dans la compréhension de la physiopathologie du sepsis sévère.

À ce jour, 13 récepteurs TLR ont été identifiés chez les mammifères, dont dix chez l'Homme. Les ligands de TLR1–9 ont été identifiés, alors que les fonctions de TLR10–13 demeurent imparfaitement comprises [12]. Certains TLRs sont notamment impliqués dans la reconnaissance de motifs bactériens spécifiques (Tableau 1). La localisation subcellulaire de ces récepteurs est adaptée à leur spécificité. Les récepteurs TLR2, TLR4 et TLR5 sont exprimés à la surface membranaire des cellules et détectent ainsi les bactéries extracellulaires. En revanche, la moindre spécificité relative des TLRs reconnaissant les acides nucléiques (TLR3 et TLR7–9) est compensée par leur localisation dans les compartiments intracellulaires où sont présents les acides nucléiques microbiens après endocytose, mais d'où sont normalement absents les acides nucléiques de l'hôte (Tableau 2).

De plus, d'autres récepteurs cytosoliques appelés récepteurs Nod (*nuclear oligomerization domain*) sont capables de reconnaître des motifs peptidiques du peptidoglycane et coopèrent avec les TLRs, aboutissant à des boucles d'amplification entre récepteurs Nods et TLRs [13]. Enfin, les TLRs peuvent répondre à divers signaux de danger appelés alarmines et produits lors des processus inflammatoires et des dommages tissulaires : protéines de choc thermique

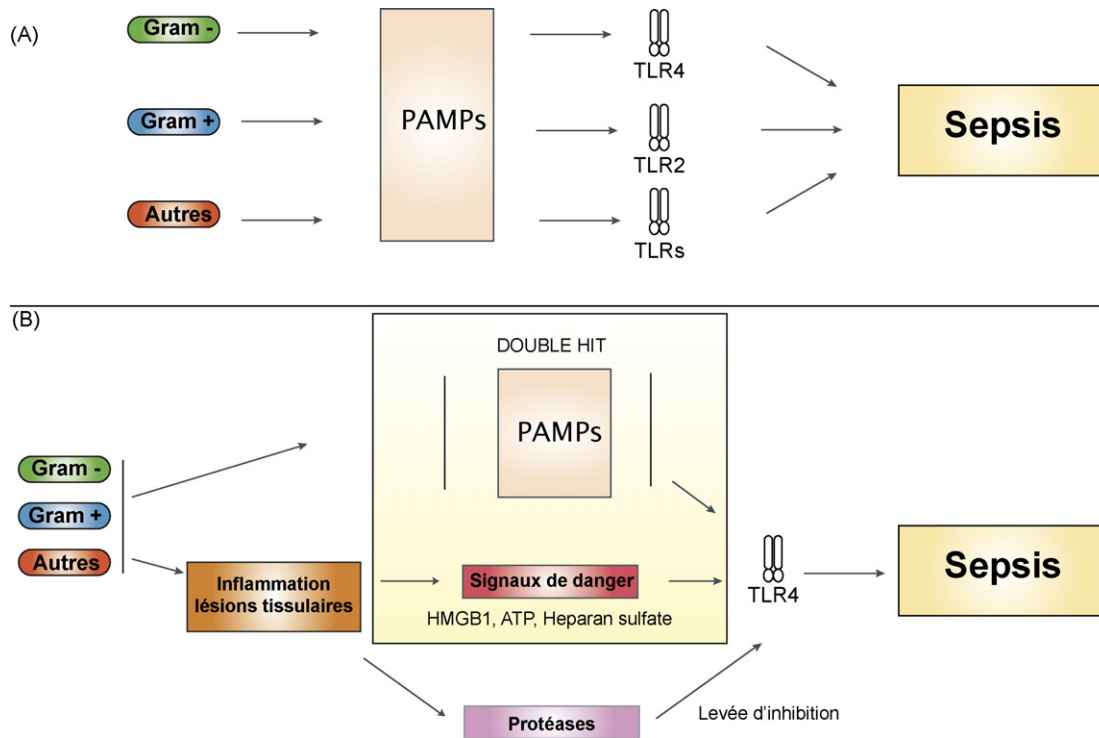


Figure 1 Modèles physiopathologiques du choc septique. A. Dans le modèle classique, seules les interactions directes des dérivés bactériens sur les récepteurs de type Toll sont responsables de la réponse immunitaire de l'hôte et de la réaction inflammatoire. B. Des avancées récentes permettent de proposer un modèle plus complexe, dans lequel l'association de plusieurs signaux exogènes (dérivés bactériens) et signaux de danger endogènes déclenche et entretient la réponse immunitaire. La multiplicité des signaux déclencheurs assure ainsi une meilleure régulation de l'activation du système immunitaire.

Tableau 1 Reconnaissance des motifs microbiens par les récepteurs TLRs et Nods.

Récepteur	Motif moléculaire (Mamp)	Pathogène
TLR1	Triacyl lipopeptides	Bactéries, mycobactéries
TLR2	Lipoprotéines Acide lipoteichoïque Lipoarabinomannane Glycolipides Zymosan	Bactéries Bactéries à Gram positif Mycobactéries Spirochètes Levures
TLR3	Protéines virales dsRNA	Herpes simplex virus Virus
TLR4	LPS « classique »	Bactéries à Gram négatif
TLR5	Flagelline	Bactéries flagellées (<i>S.typhimurium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
TLR6	Acide lipoteichoïque Diacyl lipopeptides	Bactéries à Gram positif Mycoplasmes
TLR7	ssRNA	Virus
TLR8	ssRNA	Virus
TLR9	ADN (CpG non méthylés)	Bactéries, virus, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
TLR10	?	?
Nod1	Peptidoglycane (résidu Dap)	Bactéries à Gram négatif
Nod2	Peptidoglycane (résidu MDP)	Bactéries à Gram négatif et positif

TLR: Toll-like receptor; Nod: Nuclear oligomerization domain; LPS: Lipopolysaccharide; ssRNA: Single-stranded RNA (ARN simple brin); dsRNA: Double-stranded RNA (ARN double brin); Dap: Diaminopimelic acid; MDP: Muramyl dipeptide.

Tableau 2 Signaux de dangers endogènes agissant via les TLRs.

Type	Source	Récepteur
HMGB1	Nécrose/apoptose	TLR4-MD2/TLR2
<i>Heat shock proteins</i>	Stress cellulaire (nécrose/apoptose)	TLR2/TLR4
Biglycan	Matrice extracellulaire	TLR2/TLR4
Hyaluronan	Matrice extracellulaire	TLR2/TLR4
<i>Fibronectin extradomain A</i>	Lésions tissulaires	TLR4
Protéine A du surfactant	Pneumocytes II	TLR4
β -défensines	Cellules épithéliales, leucocytes	TLR4

(*Heat shock proteins*), fragments d'acide hyaluronique, *high mobility group box 1* (HMGB1).

Signalisation intracellulaire dépendante des TLRs

Les TLRs sont des récepteurs transmembranaires qui possèdent des voies de signalisation complexes aboutissant à l'activation de facteurs de transcription tels que *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), *activator protein-1* (AP-1) et *interferon response factor-3* (IRF-3) [14]. Ces trois facteurs de transcription contrôlent l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation, en induisant notamment la production de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN γ , IFN β) ou de chémokines (IL-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) impliquées dans le recrutement et l'activation cellulaire au site de l'infection.

La stimulation des TLRs par leurs ligands induit une homo- (TLR4; TLR5) ou une hétérodimerisation (TLR2/TLR1; TLR2/TLR6) des TLRs. Il existe schématiquement deux voies de signalisation respectivement dépendantes des protéines adaptatrices *myeloid differentiation primary-response protein 88* (MyD88) et *TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN β* (Trif) qui contrôlent des fonctions cellulaires différentes. La voie MyD88 dépendante est commune à tous les TLRs à l'exception de TLR3 et aboutit à l'activation de NF- κ B et de AP-1 par l'intermédiaire des kinases *IL-1 receptor associated kinase-1* (Irak-1) et Irak-4. La signalisation Trif dépendante est utilisée par TLR3 et TLR4 et engage IRF-3, aboutissant à une activation retardée de NF- κ B. La production de la plupart des cytokines est dépendante de MyD88 alors que la production d'IFN β et la maturation des cellules dendritiques sont sous la dépendance de Trif.

Plusieurs mécanismes concourent à limiter l'activation non contrôlée et potentiellement délétère des TLRs. Le plus commun est le phénomène de tolérance où des cellules préalablement exposées au LPS ou à un autre motif microbien présentent une diminution de réponse à une seconde stimulation. Dans ce contexte, plusieurs régulateurs négatifs (MyD88s, SIGIRR, Irak-M, Tollip, Socs-1, β -arrestines) ont été décrits, qui altèrent la formation du complexe protéique sous-membranaire et/ou le recrutement et l'activation de protéines kinases et dont certains semblent jouer un rôle physiopathologique au cours du sepsis [15, 16].

Importance des TLRs dans la réponse anti-infectieuse

De nombreuses observations expérimentales et cliniques démontrent l'importance des TLRs au cours du sepsis.

Ainsi, l'administration de LPS reproduit les symptômes du syndrome de réponse inflammatoire systémique (fièvre, tachycardie, tachypnée, hyperleucocytose), voire une défaillance hémodynamique (choc endotoxique) chez le volontaire sain. Au-delà des conséquences hémodynamiques, les TLRs semblent également impliqués dans les mécanismes conduisant à l'insuffisance rénale aiguë [17], les anomalies hépatiques [18], l'insuffisance surrénale [19] ou la thrombopénie [20] telles qu'elles sont observées au cours du sepsis sévère.

Cependant, les agents infectieux sont porteurs d'un répertoire varié de Mamps qui ont la capacité de stimuler plusieurs TLRs et l'étude de l'effet isolé d'un agoniste d'un TLR ne donne qu'une vision limitée de la réaction physiologique induite lors de la rencontre du pathogène et de l'hôte. Le rôle crucial des voies de signalisation des TLRs dans les mécanismes de défense antibactérienne a été parfaitement mis en évidence dans des modèles d'infections de souris knock-out. Ainsi, l'absence de TLR2, de TLR4 ou de la protéine adaptatrice MyD88 confère une susceptibilité aux infections monobactériennes [21–23]. À l'inverse, l'absence de MyD88 confère une protection relative dans un modèle de péritonite polymicrobienne, en raison de la diminution de la réponse inflammatoire systémique, pulmonaire et hépatique, sans pour autant compromettre les mécanismes d'éradication du pathogène [24]. De manière similaire, des polymorphismes génétiques invalidant la fonctionnalité des TLRs ont été décrits chez l'Homme. Ils peuvent influencer la réponse cellulaire et la susceptibilité individuelle aux infections graves. En effet, des polymorphismes de TLR2 ou de TLR4 ont été respectivement associés à des infections sévères par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif [25–27]. Par ailleurs, des variations de la signalisation dépendante des TLRs influencent également la réponse anti-infectieuse. Ainsi, des déficits d'Irak-4 ont été associés à la survenue d'infections récidivantes à germes pyogènes chez l'enfant [28], alors qu'un haplotype variant d'Irak-1 est au contraire responsable d'une hyperactivation de NF- κ B et est associé à une susceptibilité marquée au choc septique et à une surmortalité [29].

Paradoxes du modèle classique

Le modèle classique de choc septique fait intervenir la reconnaissance des motifs microbiens (Mamps) par les TLRs comme déclencheur direct et unique des réponses immunitaires innée (immédiate) et adaptative (retardée) à l'agression. En effet l'administration de LPS à des ani-

maux ou des volontaires sains permet de reproduire les signes cliniques observés lors du sepsis [30], alors que les souris porteuses de mutations de TLR4 (lignée C3H/HeJ) ou invalidées pour TLR4 sont résistantes au choc endotoxinique [31]. Cependant, l'injection de bactéries à Gram négatif à ces souris déficientes pour TLR4 entraîne paradoxalement des manifestations cliniques et une mortalité beaucoup plus importantes que chez des souris possédant un récepteur TLR4 fonctionnel [36]. De même, alors que des patients porteurs d'un polymorphisme variant de TLR4 Asp299Gly ont une moindre réponse au LPS [25], cette mutation est retrouvée en plus grande proportion dans les méningococcémies, les septicémies et les chocs septiques [27,37]. Enfin, l'absence de corrélation entre taux circulants de LPS et manifestations cliniques chez les patients [34], ainsi que l'échec des thérapeutiques anti-LPS (anticorps bloquants et produits neutralisants) ont remis en question la responsabilité exclusive du LPS dans le choc septique [6,34,35]. Par ailleurs, bien que les bactéries à Gram positif dominent l'épidémiologie du choc septique [2], il est difficile de reproduire une stimulation puissante par des dérivés bactériens (lipopeptides, acide lipoteichoïque) *in vitro* ou *in vivo*, à moins d'utiliser des doses massives non détectées en clinique [32,33]. Les Mamps semblent donc être nécessaires pour initier la réaction inflammatoire observée au cours du choc septique, mais ne suffisent pas à en expliquer l'intensité. Les TLRs pourraient alors avoir un rôle plus complexe dans le contrôle de la réponse inflammatoire, impliquant notamment des signaux et molécules d'origine endogène.

Un nouveau modèle physiopathologique du sepsis : récepteurs Toll, pathogènes et signaux de danger

Les signaux de danger endogènes

Il a été récemment mis en évidence que des molécules endogènes, libérées par les cellules en réponse à leur destruction et/ou à un stress telle qu'une agression bactérienne ou virale ou une transformation tumorale, pouvaient agir sur le système immunitaire comme des signaux de danger, permettant ainsi d'expliquer les questions laissées en suspens par le modèle classique du choc septique [38,39]. En effet, ces signaux, aussi appelés *damage associated molecular patterns* (Damps) vont stimuler certains récepteurs TLR, de façon synergique avec les dérivés bactériens, pour contrôler, amplifier et prolonger la réponse immunitaire induite par les Mamps (Fig. 1B). Ces signaux de danger pourraient permettre d'expliquer la symptomatologie du choc septique dans des infections à bactéries ne possédant pas de LPS, dans des infections avec de faibles niveaux plasmatiques de LPS ou tout simplement l'existence de syndromes de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse.

La responsabilité de ces Damps dans la physiopathologie du choc septique se base sur la constatation de l'activation du système immunitaire en l'absence d'infections [40]. En effet, il a été montré que certains composés libérés par les cellules en réponse à l'inflammation ou à la mort cellulaire ont la capacité d'entraîner l'activation des cellules dendritiques et d'induire un syndrome de réponse inflam-

atoire systémique comparable à ce qui est observé lors de l'endotoxémie. C'est le cas, par exemple, de l'heparan sulfate, molécule endogène libérée à partir des membranes plasmiques, qui agit via le récepteur TLR4 et entraîne *in vivo* un syndrome de réponse inflammatoire systémique, de façon LPS indépendante [41,42].

Le modèle de *double hit*

Il est maintenant clairement établi que plusieurs signaux synergiques, exogènes et endogènes, sont nécessaires pour activer la réponse immunitaire en réponse à l'agression bactérienne. Par exemple, la plupart des produits bactériens comme le LPS ou le peptidoglycane, sont capables d'activer la transcription du récepteur IL-1 β , mais sous la forme de pro-IL-1 β , une procytokine non active. Seule la présence concomitante d'un signal de danger associé, ou *second hit*, est nécessaire pour permettre la transformation de pro-IL-1 β en IL-1 β par la caspase-1. Par exemple, la présence d'ATP dans le milieu extracellulaire active, via des récepteurs spécifiques, une structure complexe appelée inflammasome qui permet le clivage de la pro-IL-1 β inactive en IL-1 β active par la caspase-1 (Fig. 2) [43]. Ce concept de *double hit* est également confirmé par la mise en évidence du rôle des protéines Mrp8 et Mrp14 relarguées par les cellules phagocytaires. En effet, l'absence de ces protéines rend les cellules résistantes au LPS *in vitro*. Les souris déficientes pour Mrp14 sont relativement résistantes au choc septique provoqué par l'injection de LPS *in vivo* [44], alors que l'adjonction de Mrp8 et Mrp14 amplifie l'activation induite par le LPS de façon dépendante de TLR4. Enfin, des données récentes impliquent la protéine HMGB1 dans la physiopathologie du choc septique. HMGB1 est une protéine nucléaire liée à l'ADN, libérée par les cellules mourantes des suites de divers stress comme l'infection, qui active les récepteurs TLR4 et TLR2, ainsi que TLR9 en association avec la molécule *receptor for advanced glycation end products* (Rage) [47]. La protéine HMGB1 est détectable de manière prolongée chez les patients en choc septique [45,46]. HMGB1 est ainsi assimilé à un médiateur tardif du choc septique et pourrait agir en maintenant le récepteur TLR4 activé. Il existe une association entre les taux plasmatiques d'HMGB1 et la mortalité du choc septique chez la souris, mais la valeur pronostique de HMGB1 n'a pas été clairement établie chez l'Homme.

Par ailleurs, il semble que d'autres signaux soient nécessaires pour l'activation des récepteurs TLRs et notamment de TLR4. Ainsi, l'activation de protéases lors du sepsis sévère permettrait de lever l'inhibition naturelle du récepteur TLR4, le rendant ainsi pleinement activable. Cela a été montré dans des expériences de culture de cellules dans du milieu contenant de faibles doses d'heparan sulfate permettant d'induire l'inhibition de la réponse de TLR4 au LPS ou à l'heparan sulfate. En revanche, la présence de protéases comme l'élastase permet de restaurer une réponse adéquate au LPS ou à l'heparan sulfate lui-même. Chez la souris, l'injection d'élastase, qui libère l'heparan sulfate endogène, reproduit un choc septique de façon TLR4 dépendante [41]. Le rôle des protéases dans l'activation de TLR4 pourrait, par ailleurs, être conforté par l'action de la D-galactosamine, classiquement injectée pour potentialiser l'action du LPS chez la souris et qui agit

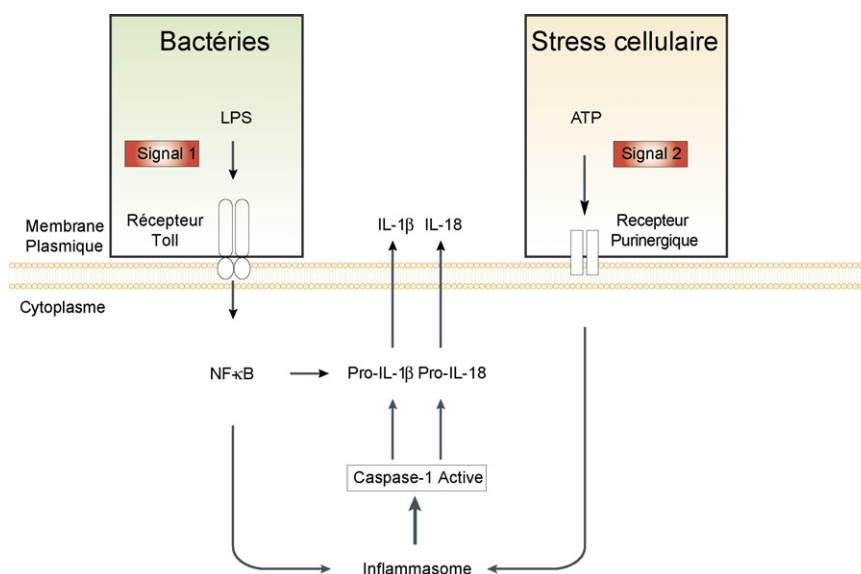


Figure 2 Exemple de modèle de *double hit*. L'association de deux types de signaux complémentaires exogène d'origine bactérienne (LPS) et endogène (production d'ATP lors du stress cellulaire) aboutissent à la sécrétion d'IL-1 β et d'IL-18, nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

notamment en réduisant la concentration plasmatique de deux inhibiteurs de protéases [48]. Enfin, il a été montré que l'induction d'un choc septique par l'injection de LPS nécessitait des doses cinq fois plus importantes chez des souris déficientes en protéase MMP9 et que le traitement par inhibiteurs de MMP9 permettait de prévenir l'apparition d'un choc septique lors d'un sepsis polymicrobien [49]. Ces signaux endogènes aboutissant à la levée de l'inhibition permettraient donc de réguler finement l'activation des TLRs en réponse à l'infection bactérienne. Il est important de préciser que ces signaux de dangers sont normalement absents en conditions physiologiques et qu'ils ne sont libérés que lors du stress ou de la mort cellulaire en réponse à l'inflammation, l'infection ou la transformation tumorale. Il sera donc important de pouvoir déterminer les conditions exactes de relargage de ces signaux de danger au cours de l'initiation de la réponse immunitaire innée à l'infection. Tous ces éléments démontrent la nécessité d'un double signal (Mamps et Damps) pour activer la réponse immunitaire lors du choc septique.

Les conséquences thérapeutiques

Ces avancées physiopathologiques ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles. Compte tenu de son rôle central, le complexe TLR4 demeure une cible thérapeutique privilégiée [50]. Récemment, une molécule antagoniste du LPS au niveau de MD2 [51], l'éritoran ou E5564, a été testée in vitro [52] et lors d'une étude de phase II dans le sepsis sévère. Des résultats encourageants en terme de tolérance et d'efficacité (diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF- α) ont permis la mise en place d'une étude multicentrique internationale de phase III actuellement en cours chez des patients septiques graves. On comprend l'intérêt d'une telle molécule anti-TLR4, qui est susceptible de bloquer aussi bien la liaison du LPS que celle de ligands endogènes de TLR4 (par exemple, HMGB1).

D'autres thérapeutiques ciblant spécifiquement la voie de signalisation HMGB1 sont en cours d'investigation. Ainsi, des anticorps anti-HMGB1 permettent d'améliorer la survie dans un modèle murin de sepsis polymicrobien [53]. Par ailleurs, la faible mortalité de souris déficientes en RAGE et également soumises à un sepsis polymicrobien fait de ce récepteur une cible thérapeutique potentiellement intéressante [54].

Conclusion

La compréhension des événements cellulaires et moléculaires aboutissant au choc septique a été récemment améliorée grâce à de nombreux travaux de recherche clinique et fondamentale. Les études cliniques ont permis de mettre en évidence les limites du modèle classique de sepsis et leurs résultats, associés aux travaux de recherche fondamentaux, ont permis d'impliquer de nouveaux acteurs endogènes dans l'initiation et le maintien de la réponse inflammatoire au cours du sepsis. De façon intéressante, ces nouveaux acteurs, véritables signaux de danger, permettent une activation synergique de la réponse immunitaire via les TLRs. L'association de Damps et de Mamps dans l'initiation de la réponse de l'hôte à l'infection ajoute certes un niveau supplémentaire de complexité, mais ouvre également la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes.

Références

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546–54.
- [2] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303–10.

- [3] Huet O, Choukroun G, Mira JP. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation* 2004;13:167–75.
- [4] Brunn GJ, Platt JL. The etiology of sepsis: turned inside out. *Trends Mol Med* 2006;12(1):10–6.
- [5] Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, Platt JL. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. *Surgery* 2005;137(4):393–5.
- [6] Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003;9(5):517–24.
- [7] Athman R, Philpott D. Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins. *Curr Opin Microbiol* 2004;7(1):25–32.
- [8] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004;5(10):987–95.
- [9] Blander JM, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature* 2006;440(7085):808–12.
- [10] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007;13(9):1050–9.
- [11] Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297–329.
- [12] Hasan U, Chaffois C, Gaillard C, Saulnier V, Merck E, Tancredi S, et al. Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. *J Immunol* 2005;174(5):2942–50.
- [13] van Beelen AJ, Zelinkova Z, Taanman-Kueter EW, Muller FJ, Hommes DW, Zaat SA, et al. Stimulation of the intracellular bacterial sensor Nod2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. *Immunity* 2007;27(4):660–9.
- [14] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4(7):499–511.
- [15] Adib-Conquy M, Adrie C, Fitting C, Gattoliat O, Beyaert R, Cavallion JM. Up-regulation of MyD88s and SIGIRR, molecules inhibiting Toll-like receptor signaling, in monocytes from septic patients. *Crit Care Med* 2006;34(9):2377–85.
- [16] Deng JC, Cheng G, Newstead MW, Zeng X, Kobayashi K, Flavell RA, et al. Sepsis-induced suppression of lung innate immunity is mediated by Irak-M. *J Clin Invest* 2006;116(9):2532–42.
- [17] Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hieny S, Yuen PS, Hewitt SM, et al. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006;69(5):832–6.
- [18] Weighardt H, Mages J, Jusek G, Kaiser-Moore S, Lang R, Holzmann B. Organ-specific role of MyD88 for gene regulation during polymicrobial peritonitis. *Infect Immun* 2006;74(6):3618–32.
- [19] Zacharowski K, Zacharowski PA, Koch A, Baban A, Tran N, Berkels R, et al. Toll-like receptor-4 plays a crucial role in the immune-adrenal response to systemic inflammatory response syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(16):6392–7.
- [20] Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood* 2006;107(2):637–41.
- [21] Takeuchi O, Hoshino K, Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol* 2000;165(10):5392–6.
- [22] Skerrett SJ, Liggitt HD, Hajjar AM, Wilson CB. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 is essential for pulmonary host defense against *Pseudomonas aeruginosa* but not *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 2004;172(6):3377–81.
- [23] Schurr JR, Young E, Byrne P, Steele C, Shellito JE, Kolls JK. Central role of Toll-like receptor-4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Infect Immun* 2005;73(1):532–45.
- [24] Weighardt H, Kaiser-Moore S, Vabulas RM, Kirschning CJ, Wagner H, Holzmann B. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. *J Immunol* 2002;169(6):2823–7.
- [25] Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25(2):187–91.
- [26] Texereau J, Chiche JD, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira JP. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 7):S408–15.
- [27] Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002;162(9):1028–32.
- [28] Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with Irak-4 deficiency. *Science* 2003;299(5615):2076–9.
- [29] Arcaroli J, Silva E, Maloney JP, He Q, Svetkauskaite D, Murphy JR, et al. Variant Irak-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappaB activation and worse outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1335–41.
- [30] Sultzter BM. Genetic control of leucocyte responses to endotoxin. *Nature* 1968;219(5160):1253–4.
- [31] Sultzter BM, Castagna R, Bandekar J, Wong P. Lipopolysaccharide nonresponder cells: the C3H/HeJ defect. *Immunobiology* 1993;187(3–5):257–71.
- [32] Wang JE, Dahle MK, Yndestad A, Bauer I, McDonald MC, Aukrust P, et al. Peptidoglycan of *Staphylococcus aureus* causes inflammation and organ injury in the rat. *Crit Care Med* 2004;32(2):546–52.
- [33] Yipp BG, Andonegui G, Howlett CJ, Robbins SM, Hartung T, Ho M, et al. Profound differences in leukocyte-endothelial cell responses to lipopolysaccharide versus lipoteichoic acid. *J Immunol* 2002;168(9):4650–8.
- [34] Opal SM. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis. *J Endotoxin Res* 2002;8(6):473–6.
- [35] Dunn DL. Prevention and treatment of multiple organ dysfunction syndrome: lessons learned and future prospects. *Surg Infect (Larchmt)* 2000;1(3):227–36, discussion 36–7.
- [36] Cross AS, Sadoff JC, Kelly N, Bernton E, Gemski P. Pretreatment with recombinant murine tumor necrosis factor alpha/cachectin and murine interleukin-1 alpha protects mice from lethal bacterial infection. *J Exp Med* 1989;169(6):2021–7.
- [37] Smirnova I, Hamblin MT, McBride C, Beutler B, Di Rienzo A. Excess of rare aminoacid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans. *Genetics* 2001;158(4):1657–64.
- [38] Matzinger P. An innate sense of danger. *Ann N Y Acad Sci* 2002;961:341–2.
- [39] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296(5566):301–5.
- [40] Johnson GB, Brunn GJ, Tang AH, Platt JL. Evolutionary clues to the functions of the Toll-like family as surveillance receptors. *Trends Immunol* 2003;24(1):19–24.
- [41] Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL. Cutting edge: an endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions through Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2004;172(1):20–4.
- [42] Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, et al. Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002;195(1):99–111.
- [43] Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X(7) and the inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(9):465–72.
- [44] Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007;13(9):1042–9.

- [45] Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, Herman G, Tracey KJ, et al. Persistent elevation of high mobility group box 1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2005;33(3):564–73.
- [46] Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, et al. Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005;94(5):975–9.
- [47] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, Svetkauskaite D, Kim JY, Strassheim D, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290(3):C917–24.
- [48] Bolmer SD, Kleinerman J. Galactosamine-induced alpha 1-antitrypsin deficiency in rats. Alterations in plasma glycoproteins and alpha 1-antitrypsin carbohydrate composition. *Am J Pathol* 1987;126(2):209–19.
- [49] Steinberg J, Halter J, Schiller HJ, Dasilva M, Landas S, Gatto LA, et al. Metalloproteinase inhibition reduces lung injury and improves survival after cecal ligation and puncture in rats. *J Surg Res* 2003;111(2):185–95.
- [50] Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med* 2007;13(5):552–9.
- [51] Kim HM, Park BS, Kim JI, Kim SE, Lee J, Oh SC, et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell* 2007;130(5):906–17.
- [52] Czeslick E, Struppert A, Simm A, Sablotzki A. E5564 (Eritoran) inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in human blood monocytes. *Inflamm Res* 2006;55(11):511–5.
- [53] Yang H, Ochani M, Li J, Qiang X, Tanovic M, Harris HE, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(1):296–301.
- [54] Liliensiek B, Weigand MA, Bierhaus A, Nicklas W, Kasper M, Hofer S, et al. Receptor for advanced glycation end products (Rage) regulates sepsis but not the adaptive immune response. *J Clin Invest* 2004;113(11):1641–50.