

# Immunodépression induite par le sepsis: réalité clinique et données expérimentales

## Sepsis-induced immune suppression: clinical evidence and experimental data

D. Grimaldi · F. Pène

Reçu le 29 novembre 2011 ; accepté le 7 février 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** La majorité des patients septiques actuellement pris en charge en réanimation survivent à l'agression initiale, mais présentent une susceptibilité particulière aux infections nosocomiales. En plus des facteurs de risque classiques d'infection nosocomiale, des dysfonctions immunitaires acquises altèrent les défenses du patient septique. En effet, le sepsis induit des anomalies quantitatives et fonctionnelles des cellules de l'immunité innée et adaptative, incluant une désactivation des monocytes, un défaut de migration des polynucléaires neutrophiles, une apoptose des cellules dendritiques associée à un défaut de production d'interleukine-12, une apoptose des lymphocytes T et B et une expansion des lymphocytes T régulateurs. Ces anomalies aboutissent à une immunodépression post-infectieuse complexe. Des modèles animaux pertinents ont permis de démontrer formellement l'impact du sepsis sur les défenses de l'hôte envers une agression infectieuse secondaire, et permettent d'approcher les déterminants cellulaires et moléculaires qui régulent ces phénomènes.

**Mots clés** : Immunodépression · Sepsis · Réanimation · Infections nosocomiales · Cellules dendritiques · Récepteurs Toll

**Abstract** A majority of patients with severe sepsis and septic shock survive the primary injury, but are particularly prone to develop intensive care unit-acquired infections. In addition to classical risk factors of hospital-acquired infections, some acquired immune dysfunctions may impair septic hosts' defence. Indeed, sepsis induces quantitative and func-

tional defects of innate and adaptive immune cells, including monocyte deactivation, defective migration of neutrophils, apoptosis of dendritic cells, impaired production of interleukin-12, apoptosis of T and B lymphocytes, and expansion of regulatory T cells, resulting in a complex post-infective immune dysfunction. Relevant animal models allowed to demonstrate the impact of sepsis on host defence towards secondary infectious insults, and provided insights into cellular and molecular mechanisms that regulate these phenomena.

**Keywords:** Immune suppression · sepsis · Intensive care unit acquired infections · Dendritic cells · Toll-like receptors

## Introduction

Dans la conception classique de la physiopathologie du sepsis, la réaction inflammatoire déclenchée par le pathogène est considérée comme la principale responsable des défaillances d'organes et de la mortalité. Grâce aux progrès thérapeutiques, la majorité des patients septiques actuellement pris en charge en réanimation survivent à l'agression initiale. En revanche, ces patients présentent une susceptibilité particulière aux infections nosocomiales qui grèvent significativement leur pronostic. Au-delà des facteurs de risque classiques liés aux soins, aux comorbidités et à la sévérité de l'affection aiguë, des dysfonctions immunitaires acquises pourraient altérer les défenses anti-infectieuses du patient septique. En effet, le sepsis induit des anomalies quantitatives et fonctionnelles des cellules de l'immunité innée et adaptative, qui aboutissent à une immunodépression post-infectieuse complexe [1]. Ces dernières années, des progrès dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de ces phénomènes ont été réalisés grâce à des études translationnelles chez des patients septiques et au

D. Grimaldi · F. Pène (✉)

Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, AP-HP, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, F-75014 Paris  
e-mail : frederic.pene@cch.aphp.fr

Université Paris Descartes et Sorbonne Paris Cité

Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR-8104, Paris

développement de modèles animaux mimant des situations cliniques fréquemment rencontrées en réanimation.

## Manifestations cliniques d'immunodépression chez les patients septiques

Plusieurs observations suggèrent que certains patients septiques considérés comme immunocompétents présentent fréquemment des manifestations cliniques témoignant d'une immunodépression acquise, telles qu'une anergie cutanée à des antigènes communs témoignant d'un défaut d'hypersensibilité retardée [2] ou la réactivation de virus latents du groupe *Herpes* (cytomégalovirus [CMV] et herpes simplex virus [HSV]) [3,4]. Dans une étude prospective multicentrique portant sur 120 patients immunocompétents hospitalisés en réanimation, le taux de réactivation du CMV était de 33 % avec un délai médian de 12 jours (extrêmes 3-57 jours). De plus, la réactivation CMV était un facteur pronostique indépendant associé à la mortalité [3]. La réactivation du CMV pourrait ainsi constituer un marqueur robuste d'immunosuppression acquise en réanimation. En outre, ce virus à tropisme leucocytaire possède des propriétés immunomodulatrices subversives, et pourrait ainsi jouer un rôle actif dans l'acquisition des dysfonctions immunitaires.

Les principales complications infectieuses observées chez les patients de réanimation et chez les patients septiques en particulier demeurent les infections bactériennes et en particulier les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) qui représentent la première cause d'infection nosocomiale en réanimation. Chez le patient intubé et ventilé, la perte des défenses mécaniques pulmonaires de l'hôte et la suppression de la flore normale au profit de bactéries nosocomiales représentent des étapes-clés dans la survenue des PAVM. La plupart des facteurs de risque de PAVM favorisent directement ou indirectement ces mécanismes et sont liés aux comorbidités sous-jacentes, à la sévérité de la pathologie aiguë, à l'atteinte structurale du poumon et à la colonisation bactérienne des voies aériennes [5]. Au-delà de ces facteurs communs aux patients ventilés mécaniquement, le risque de PAVM semble particulièrement marqué chez les patients dans les suites d'un choc septique. Dans une étude rétrospective comparant 200 patients admis pour choc septique à plus de 800 patients admis en réanimation pour un autre motif, la présence d'un choc septique était indépendamment associée à la survenue d'une PAVM [6]. Ainsi, des mécanismes physiopathologiques spécifiques pourraient altérer les défenses pulmonaires de l'hôte septique et favoriser le développement de PAVM. Par ailleurs, il apparaît maintenant clairement que les patients septiques de réanimation considérés comme immunocompétents ont une susceptibilité accrue aux infections fongiques invasives, dont les candidoses sont de loin les plus fréquentes [7]. En outre,

des cas d'aspergillose pulmonaire invasive, infection opportuniste touchant habituellement des patients sévèrement immunodéprimés, ont été rapportés chez des patients septiques en l'absence de facteurs classiques d'immunodépression, suggérant une altération acquise et profonde des fonctions phagocytaires et lymphocytaires [8,9].

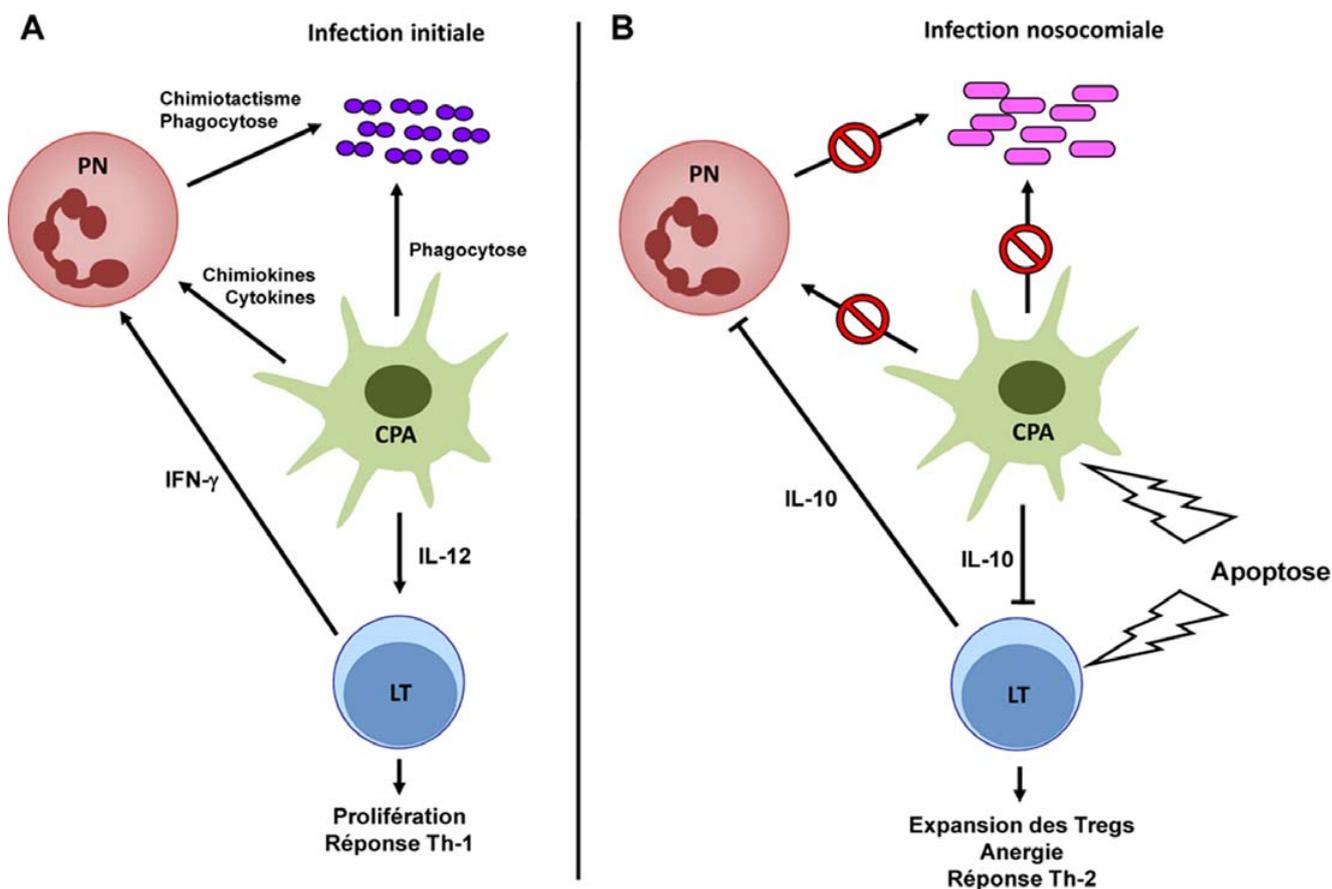
Le sepsis sévère apparaît donc comme une situation caractéristique d'immunodépression acquise en réanimation. La variété des complications infectieuses observées dans ce contexte suggère un déficit immunitaire complexe affectant les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

## Dysfonctions immunitaires induites par le sepsis

De nombreuses études humaines et animales ont permis de préciser les modifications complexes du système immunitaire induites par les infections graves, qui touchent à la fois des composants de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Fig. 1). Pour des raisons méthodologiques évidentes, la grande majorité des études humaines n'ont évalué que les modifications immunitaires du compartiment sanguin. Cependant quelques études essentiellement autopsiques ont permis d'approcher les atteintes tissulaires au sein des organes lymphoïdes secondaires. Ces limites ont rendu nécessaire l'utilisation de modèles animaux d'infections sévères, qui ont pour avantage le contrôle des caractéristiques de l'hôte et de la charge infectieuse et la reproductibilité. Le modèle de sepsis le plus couramment utilisé dans la littérature est une péritonite polymicrobienne induit par ligature et ponction caecale (LPC) chez la souris. Ce modèle a permis une exploration approfondie des conséquences du sepsis sur les cellules du système immunitaire au sein des tissus infectés et des organes lymphoïdes secondaires.

## Réponse anti-inflammatoire systémique

Lors de l'invasion bactérienne, l'organe infecté est le siège d'une réaction inflammatoire intense qui a pour but d'éradiquer le pathogène et de limiter les dommages tissulaires. Le paradigme classique du sepsis découle de la perte de la compartimentalisation de ce phénomène local qui peut aboutir à une réponse inflammatoire systémique et à des dysfonctions d'organes non infectés. À cette réponse inflammatoire systémique s'associe rapidement une réponse anti-inflammatoire soutenue. La réponse anti-inflammatoire systémique se caractérise par la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires, dont l'interleukine (IL)-10, et des inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires comme le récepteur soluble du facteur nécrosant de tumeur (TNF) TNF- $\alpha$  ou le récepteur antagoniste de l'IL-1. L'IL-10 représente la cytokine anti-inflammatoire prototypique douée d'effets



**Fig. 1** Dysfonctions immunitaires de l'hôte septique au cours des infections secondaires. **A.** L'invasion tissulaire par une bactérie (infection initiale) est détectée par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), monocytes/macrophages et cellules dendritiques (CDs). Celle-ci initie la réponse immunitaire innée par la production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires, qui aboutit au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles (PN) au site infecté. La reconnaissance de la bactérie entraîne parallèlement un processus de maturation des CPA caractérisé par une augmentation d'expression de l'appareil de présentation de l'antigène (CMH II, CD40, CD86). Les trois signaux délivrés par la CPA (présentation de l'antigène au TCR par le CMHII, costimulation par les molécules CD40 et CD86 et production de la cytokine immunostimulante IL-12) provoquent l'activation et la prolifération des lymphocytes T (LT)  $CD4^+$ , ainsi qu'une réponse cytokinique de type Th-1 (IFN- $\gamma$ ) qui stimule les fonctions des cellules phagocytaires. **B.** En phase post-septique, la réponse de l'hôte à une infection secondaire est déficiente à plusieurs niveaux. Les cellules immunitaires présentent de profondes anomalies quantitatives et fonctionnelles qui altèrent les mécanismes de clairance du pathogène. Les PN présentent un défaut de migration au site infecté. L'apoptose des CDs et des lymphocytes T favorise une réponse immunitaire tolérogène. Les CPA restantes présentent des anomalies de maturation caractérisée par une diminution d'expression de l'appareil de présentation de l'antigène, associées à une diminution de la production de médiateurs pro-inflammatoires au profit de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. La réponse T résultante est caractérisée par une expansion des lymphocytes T régulateurs (Tregs), une anergie et une polarisation cytokinique anti-inflammatoire de type Th-2

pléiotropiques sur les cellules immunitaires. Elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, la maturation des cellules dendritiques (CDs), oriente la réponse lymphocytaire vers un profil cytokinique de type Th-2 et induit des sous-populations régulatrices de lymphocytes T. Au cours des infections, l'IL-10 permettrait ainsi de prévenir les lésions tissulaires de l'hôte, mais parfois au prix d'une altération des mécanismes d'éradication du pathogène. Chez les patients septiques, les concentrations de médiateurs anti-

inflammatoires sont élevées dès l'admission à l'hôpital et l'amplitude de la production d'IL-10 est corrélée à la sévérité et à la mortalité du sepsis [10,11]. Dans les modèles animaux de sepsis caractérisés par une induction programmée de l'infection, la production des médiateurs anti-inflammatoires survient secondairement (12-24 heures) par rapport au pic de concentration sérique des cytokines pro-inflammatoires (2-6 heures) et dure plusieurs jours [12,13].

## Désactivation des monocytes

Les monocytes représentent les précurseurs des macrophages tissulaires et des CD inflammatoires. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la réponse innée à l'invasion de microorganismes. Les fonctions des monocytes incluent la phagocytose des pathogènes, la présentation des antigènes par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), ainsi que la production de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance. Au cours du sepsis, les monocytes subissent une désactivation dont l'anomalie la plus caractéristique est la diminution d'expression membranaire de HLA-DR. Celle-ci a été rapportée à divers mécanismes incluant une régulation transcriptionnelle négative par le cortisol [14], une diminution de l'expression du récepteur membranaire au *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) [15] ou la séquestration intracytoplasmique de HLA-DR induite par l'IL-10 [16]. La diminution d'expression de l'appareil de présentation de l'antigène à la surface des monocytes a des conséquences fonctionnelles directes sur les lymphocytes T en favorisant une réponse de type anergique ou régulatrice. En parallèle, les monocytes provenant de patients septiques démontrent une altération de la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à une stimulation *in vitro* par du lipopolysaccharide (LPS) [17] alors que la production d'IL-10 est maintenue ou augmentée [18]. La régulation de ces phénomènes implique le recrutement préférentiel de la forme homodimérique inhibitrice p50p50 du facteur de transcription NF- $\kappa$ B [19] ou l'expression de régulateurs négatifs (IRAK-M, MyD88s, SIGIRR) des voies de signalisation dépendantes du récepteur au LPS *Toll-like Receptor* (TLR)-4 [20,21]. En outre, le sepsis entraîne une diminution d'expression du récepteur de chimiokine CX3CR1 impliqué dans les phénomènes d'adhésion et de recrutement tissulaire, ainsi qu'une surexpression des molécules inhibitrices de type PD-1 (*Programmed Death-1*) [22,23]. La désactivation monocyttaire apparaît ainsi comme un mécanisme rapidement opérationnel de régulation négative de la réaction inflammatoire au cours des états infectieux sévères.

La diminution de l'expression de HLA-DR à la surface des monocytes est facilement mesurable en cytométrie de flux. Elle a été documentée dans les états septiques sévères par de nombreuses études humaines [14,24-27]. L'amplitude et la durée de la diminution d'expression de HLA-DR ont été corrélées au nombre et à l'intensité des défaillances d'organes. De plus, la persistance d'une faible expression de HLA-DR (<30 % des monocytes) a été identifiée comme un facteur pronostique de mortalité et comme un facteur de risque d'infections nosocomiales [25,27]. La désactivation des monocytes évaluée par l'expression de la molécule HLA-DR constitue ainsi à l'heure actuelle un marqueur robuste

d'immunodépression induite par le sepsis chez les patients de réanimation.

## Défaut de migration des polynucléaires neutrophiles

À l'instar des monocytes, les polynucléaires neutrophiles (PN) subissent des modifications fonctionnelles qui peuvent participer à une susceptibilité accrue aux infections secondaires au cours du sepsis. Le sepsis semble principalement affecter les capacités de migration tissulaire des PN, en rapport avec une diminution d'expression membranaire du récepteur de chimiokine CXCR-2 [28]. L'altération du chimiotactisme des PN est un facteur de surmortalité chez l'animal et a été corrélée à la mortalité des patients septiques [29]. De manière intéressante, l'altération de clairance bactérienne caractéristique de certains modèles de pneumonies secondaires chez des animaux septiques a été rapportée à un défaut de recrutement pulmonaire des PN [30-32].

## Apoptose et anomalies fonctionnelles des cellules dendritiques

Les CD sont des cellules spécialisées dans la capture et la présentation d'antigènes aux lymphocytes T. L'initiation et l'orientation de la réponse lymphocytaire dépendent de l'intégration par le lymphocyte T de trois signaux issus de la CD : la présentation de l'antigène, l'expression des molécules de costimulation CD40 et CD86 et la production de cytokines. Ce processus est dépendant de l'état de maturation des CD sous l'influence de stimuli infectieux ou inflammatoires. Les CD jouent ainsi un rôle unique à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative.

Plusieurs travaux récents, essentiellement réalisés chez la souris, mais qui semblent corroborés par des études humaines, ont rapporté une déplétion précoce des CD associée à des anomalies fonctionnelles des cellules résiduelles au cours des différentes phases du sepsis. Chez la souris, le sepsis polymicrobien induit une apoptose des CD au sein des organes lymphoïdes secondaires [33,34], ainsi que dans les organes situés à distance du foyer infectieux initial [35]. La fonction des CD est aussi durablement affectée, y compris après repopulation des organes lymphoïdes secondaires. Les CD isolées de souris septiques démontrent ainsi une altération prolongée de production d'IL-12 en rapport avec des modifications épigénétiques alors que la production d'IL-10 est maintenue, voire augmentée [35]. Ceci s'accompagne d'une baisse d'expression des molécules du CMH II et de costimulation responsable d'une diminution des capacités de stimulation des lymphocytes T [36]. Ce phénotype se rapproche ainsi de celui de CD dites régulatrices car induisant préférentiellement l'expansion de lymphocytes T anergiques ou régulateurs [37].

Chez l'homme, l'étude des CD est limitée par leur localisation majoritairement tissulaire. Cependant, une étude anatomopathologique a rapporté une déplétion des CD dans la rate de patients septiques mais pas dans des rates obtenues par splénectomie pour traumatisme splénique [38]. Dans le sang, les CD représentent une fraction minime (0,2 à 0,5 %) de leucocytes, mais dont la quantification est récemment devenue possible grâce aux progrès de la cytométrie en flux. Au cours du choc septique, il existe une diminution profonde et durable des CD circulantes [39-41]. Les CD résiduelles sont caractérisées par une diminution de l'expression membranaire de HLA-DR similaire à celle observée chez les monocytes. De façon intéressante, l'absence d'augmentation des CD circulantes au septième jour a été associée à la survenue d'infections nosocomiales [41].

### Apoptose des lymphocytes T et B et expansion des lymphocytes T régulateurs

La survenue d'une apoptose lymphocytaire est une manifestation immunopathologique caractéristique du sepsis. L'apoptose des lymphocytes T et B a été observée dans la rate de patients septiques et est reflétée par une lymphopénie dont la profondeur est corrélée à la sévérité des défaillances d'organes et dont la persistance est associée au décès [42,43]. Les conséquences de l'apoptose lymphocytaire sont multiples. Les lymphocytes contribuent de manière précoce à la réaction inflammatoire et à la clairance bactérienne. De nombreuses stratégies visant à inhiber l'apoptose lymphocytaire ont été associées à une amélioration de la survie chez des souris soumises à un sepsis polymicrobien. Parmi ces stratégies, citons la surexpression lymphocytaire de protéines anti-apoptotiques, l'hyperactivation de NF- $\kappa$ B dans les lymphocytes T, la neutralisation de protéines ou d'effecteurs (caspases) pro-apoptotiques, l'administration de substances favorisant la survie cellulaire telle que l'IL-7 ou l'IL-15 ou encore l'expression intrathymique d'IL-10 par le biais d'un vecteur adénoviral [44]. En outre, l'apoptose joue par elle-même un rôle immunomodulateur essentiel. Dans un travail remarquable, Hotchkiss et al. ont mis en évidence les rôles respectifs de l'apoptose et de la nécrose sur la modulation de la réponse immunitaire au cours du sepsis polymicrobien murin. Ainsi, le transfert de cellules apoptotiques (splénocytes irradiés) est associé à une diminution de la production d'interféron (IFN)- $\gamma$  par des splénocytes de l'hôte et à une diminution de la survie. À l'inverse, le transfert de cellules nécrotiques (splénocytes congelés puis décongelés) permet d'augmenter la production d'IFN- $\gamma$ , augmente la clairance bactérienne et finalement améliore la survie des animaux [45].

Enfin, l'apoptose induite par le sepsis modifie profondément la répartition des sous-populations lymphocytaires. En raison d'une déplétion préférentielle des lymphocytes CD4

<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>, la proportion relative des lymphocytes T régulateurs (Tregs) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> à potentiel immunosuppresseur augmente au cours du choc septique chez l'homme [46-48]. En revanche, le nombre total de Tregs est inchangé ou modérément diminué par rapport à des sujets contrôles. Dans les modèles animaux de sepsis, il existe une expansion des Tregs au sein des organes lymphoïdes secondaires [48-50]. Les mécanismes expliquant la préservation des Tregs au cours du sepsis sont complexes et incluent une résistance à l'apoptose ainsi qu'une induction de Tregs par des CD ayant acquis un phénotype régulateur sous l'influence des cytokines immunosuppressives IL-10 et *Transforming growth factor-beta* (TGF $\beta$ ) [50].

### Apport des modèles animaux

Les conséquences fonctionnelles des dysfonctions immunitaires acquises et les déterminants cellulaires et moléculaires qui régulent la profondeur de l'immunodépression post-infectieuse restent mal connus. Afin d'évaluer les caractéristiques de la réponse de l'hôte à une infection secondaire survenant au décours d'un état infectieux, plusieurs études expérimentales ont tenté de modéliser cette situation clinique fréquente par une double agression infectieuse séquentielle chez la souris. D'une manière générale, le sepsis initial altère profondément les mécanismes de défense systémiques et pulmonaires de l'hôte et rend les souris hautement susceptibles à une infection secondaire. Le modèle le plus couramment utilisé est celui d'une infection pulmonaire à *P. aeruginosa* induite 24 heures après un sepsis polymicrobien subléthal. Dans ce type de pneumonie précoce, un inoculum bactérien non léthal chez les animaux contrôles induit rapidement une forte létalité chez les animaux septiques [30-32]. Cette hyper-susceptibilité est en rapport avec une réponse pulmonaire inadaptée associant un défaut de clairance du pathogène et un profil cytokinique anti-inflammatoire par diminution de la production de TNF- $\alpha$  et augmentation de la production d'IL-10. La désactivation transitoire du macrophage alvéolaire, responsable d'un défaut de phagocytose et d'une altération de la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-12, semble être un élément critique de la réponse de l'hôte dans ce type d'infection pulmonaire précoce [31,51,52]. La susceptibilité accrue des animaux septiques persiste pendant au moins huit jours après LPC. Malgré la récupération d'une clairance bactérienne comparable à celle de souris contrôles, ces pneumonies tardives sont caractérisées par une réponse inflammatoire exubérante [36].

Des modèles d'infections pulmonaires non bactériennes chez des souris préalablement soumises à une péritonite polymicrobienne ont permis d'appréhender le rôle critique de la balance Th-1/Th-2 dans les mécanismes de défense pulmonaire chez l'hôte septique. Ainsi, les animaux

survivants d'une LPC sont particulièrement susceptibles à une infection pulmonaire par *Aspergillus fumigatus*, un champignon opportuniste habituellement inoffensif chez l'hôte immunocompétent [53,54]. Les animaux septiques apparaissent en effet incapables de produire une réponse pulmonaire Th-1 nécessaire à l'éradication de ce pathogène. En revanche, le sepsis polymicrobien induit une exacerbation de la réponse granulomateuse de type Th-2 lors de l'administration d'œufs du parasite plathelminthe *Schistosoma mansoni* [55].

Si le sepsis polymicrobien confère une susceptibilité accrue à des pneumonies provoquées par des germes variés, l'administration de LPS s'accompagne en revanche d'une résistance aux infections secondaires liée une atténuation de la réaction inflammatoire et à une amélioration de la clairance bactérienne [56,57]. Ceci suggère d'une part que le choc endotoxinique induit par injection de LPS ne rend qu'imparfaitement compte des anomalies immunitaires induites par le choc septique, et d'autre part que l'immunodépression induite par le sepsis polymicrobien ne peut simplement être assimilée à la tolérance au LPS.

## Mécanismes de régulation : déterminants cellulaires et moléculaires

### Les cellules dendritiques

À l'interface entre immunité innée et adaptative, les CDs apparaissent comme des cellules candidates intéressantes pour expliquer les réponses pulmonaires aberrantes observées au cours des infections secondaires chez l'hôte septique. Dans le modèle précédemment cité d'aspergillose pulmonaire invasive en phase post-septique, l'administration intratrachéale de CDs générées à partir des précurseurs médullaires (*bone marrow-derived dendritic cells*, BMDCs) de souris non septiques permet de restaurer une réponse pulmonaire de type Th-1 nécessaire à l'éradication du pathogène, et finalement d'améliorer la survie [54]. Un effet bénéfique des BMDCs a également été rapporté dans un modèle de pneumonie secondaire à *P. aeruginosa*. Dans ce cas, le mécanisme d'action des CDs exogènes a été rapporté à la modulation de la réponse inflammatoire pulmonaire mais sans amélioration de la clairance du pathogène [36]. De manière intéressante, les BMDCs obtenues à partir d'animaux septiques sont inefficaces pour réverser l'immunodépression post-septique, et à l'inverse sont capables de conférer une susceptibilité accrue aux infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez des animaux non septiques [36,58]. Ces données suggèrent que les CDs ont des fonctions régulatrices cruciales dans l'organisation des défenses pulmonaires de l'hôte septique.

### Récepteurs de type Toll

Les TLRs sont notamment exprimés par les cellules de l'immunité innée et reconnaissent spécifiquement certains déterminants moléculaires microbiens très conservés. Les TLRs jouent un rôle majeur dans l'initiation de la réponse inflammatoire innée en réponse à une infection, mais sont également impliqués dans la maturation des CDs aboutissant à la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et à l'organisation de la réponse immunitaire adaptative. Si les variations de la signalisation dépendante des TLRs influencent l'amplitude de la réponse inflammatoire initiale, des arguments expérimentaux viennent maintenant impliquer les TLRs dans le développement de l'immunodépression post-septique. La signalisation dépendante des TLRs contribue notamment à l'apoptose des cellules immunitaires induite par le sepsis. Au cours du sepsis polymicrobien, l'inactivation des gènes codant pour TLR2, TLR4 ou TLR9 permet de prévenir l'apoptose des CDs [34,59], et la déficience de la molécule adaptatrice MyD88 commune à ces récepteurs inhibe l'apoptose lymphocytaire [60]. Par ailleurs, la modulation de l'axe LPS/TLR4 semble jouer un rôle important dans le développement de l'immunodépression induite par le sepsis, comme en témoigne le profil cytokinique anti-inflammatoire induit par la restimulation ex vivo des monocytes et des CDs par le LPS. De manière intéressante, les protéines IRAK-M et ST-2 qui sont des régulateurs négatifs de la signalisation TLR4, contrôlent respectivement la désactivation du macrophage alvéolaire et les capacités de production d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  des lymphocytes T au cours du sepsis polymicrobien. De fait, les souris septiques déficientes pour IRAK-M ou ST-2 apparaissent résistantes à une infection pulmonaire secondaire à *P. aeruginosa* [52,61]. Les TLRs semblent donc contrôler plusieurs étapes-clés dans le développement de l'immunodépression post-infectieuse.

### Les lymphocytes T régulateurs

Les Tregs possèdent de multiples propriétés immunosuppressives susceptibles de contribuer à l'immunodépression post-infectieuse, incluant la production des cytokines IL-10 et TGF $\beta$ , l'inhibition des fonctions des cellules présentatrices d'antigènes, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>, l'inhibition des réponses de type Th-1, voire l'induction d'une anergie lymphocytaire [62]. L'augmentation des Tregs induite par le sepsis est ainsi associée à une réponse lymphocytaire anergique ou suppressive [50,63]. De façon intéressante, dans un modèle d'infection pulmonaire secondaire par *Legionella pneumophila*, l'inhibition de l'activité suppressive des Tregs a permis de restaurer la prolifération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> et d'améliorer la clairance bactérienne et la survie des animaux en

phase post-septique [47]. Ces données méritent d'être confirmées dans des modèles d'infections à pyogènes.

### Les cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives représentent une population hétérogène de cellules immatures exprimant des marqueurs de différenciation myéloïdes et douées de propriétés immunosuppressives par inhibition de l'activation des lymphocytes T. À l'inverse de la plupart des cellules immunitaires, les cellules myéloïdes suppressives voient leur nombre augmenter de manière importante dans la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes secondaires au cours du sepsis [1,64]. Leur rôle physiologique au cours du sepsis et dans la susceptibilité aux infections secondaires reste à éclaircir.

### Perspectives thérapeutiques

L'importance des monocytes et des CD8 dans la physiopathologie de l'immunodépression induite par le sepsis suggère que le maintien ou la restauration des fonctions de ces cellules constituent des perspectives thérapeutiques attractives pour la prévention ou le traitement des pneumonies nosocomiales bactériennes. À ce jour, quelques études cliniques de petite taille ont évalué l'intérêt d'une immunomodulation par de l'IFN- $\gamma$  ou du GM-CSF. L'IFN- $\gamma$  peut réverser la tolérance au LPS et a de nombreux effets immunostimulants (augmentation de l'expression du CMHII, de la production d'IL-12, du recrutement de leucocytes et activation des fonctions antimicrobiennes) potentiellement bénéfiques au cours du choc septique [26,65]. Dans une étude pilote randomisée, le GM-CSF a été administré à des patients porteurs de sepsis sévère et a permis de restaurer l'expression de HLA-DR et les capacités de production des cytokines des monocytes, associé à une diminution de la durée de ventilation mécanique [66]. Cependant, l'impact de ces modifications biologiques doit être précisé par des critères d'évaluation cliniques solides tels que la survie ou l'incidence d'infections nosocomiales et sur des effectifs plus importants. En outre, le potentiel pro-inflammatoire de ces cytokines est un frein à une utilisation thérapeutique non ciblée en pathologie humaine. L'immunomonitorage des patients septiques permettrait certainement de déterminer la population cible susceptible de bénéficier de ces traitements.

### Conclusions

Le développement d'infections nosocomiales est particulièrement fréquent chez les patients septiques de réanimation, mais la démonstration d'une relation de causalité entre les deux agressions est difficile à établir dans les études clini-

ques. Les études expérimentales animales ont permis de démontrer formellement le rôle du sepsis dans la susceptibilité aux infections secondaires. La réponse de l'hôte septique envers une agression infectieuse secondaire apparaît déviée vers un profil anti-inflammatoire caractérisé par une désactivation des monocytes, une apoptose des cellules dendritiques et des lymphocytes, l'expansion de cellules immunosuppressives et la surproduction de médiateurs anti-inflammatoires. Ces données cliniques et expérimentales permettent de faire évoluer la classique notion d'immunoparalysie vers une entité plus générale de dysfonction immunitaire qui nous semble refléter de manière plus adéquate la complexité des réponses immunes induites par le sepsis.

Pour finir, il convient de souligner que les états inflammatoires aigus sévères d'origine non-infectieuse comme la pancréatite aiguë, le polytraumatisme ou la brûlure partagent des caractéristiques physiopathologiques communes avec le sepsis et peuvent également s'accompagner d'anomalies immunitaires acquises et d'une susceptibilité aux infections secondaires en clinique ou bien dans les modèles expérimentaux. Ces données soulignent le continuum physiopathologique de la réponse inflammatoire envers une agression infectieuse ou non-infectieuse, et suggèrent que des signaux de danger d'origine endogènes contribuent au développement de ces désordres immunitaires.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Références

1. Boomer JS, To K, Chang KC, et al (2011) Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 306:2594–605
2. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, et al (1977) Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 186:241–50
3. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300:413–22
4. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al (2007) Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 175:935–42
5. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
6. Landelle C, Lepape A, Francais A, et al (2008) Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:1054–65
7. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, et al (2008) Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 34:292–9
8. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, et al (2003) Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med* 29:2068–71

9. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170:621–5
10. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, et al (1998) Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 351:950–3
11. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A (2000) Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 181:176–80
12. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG (2006) Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol* 177:1967–74
13. Ashare A, Powers LS, Butler NS, et al (2005) Anti-inflammatory response is associated with mortality and severity of infection in sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288:L633–40
14. Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, et al (2004) Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1144–51
15. Pangault C, Le Tulzo Y, Tattevin P, et al (2006) Downmodulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor receptor on monocytes during human septic shock. *Crit Care Med* 34:1193–201
16. Fumeaux T, Pugin J (2002) Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1475–82
17. Munoz C, Carlet J, Fitting C, et al (1991) Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 88:1747–54
18. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, et al (2003) Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 168:158–64
19. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al (2000) NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1877–83
20. Escoll P, del Fresno C, Garcia L, et al (2003) Rapid up-regulation of IRAK-M expression following a second endotoxin challenge in human monocytes and in monocytes isolated from septic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 311:465–72
21. Adib-Conquy M, Adrie C, Fitting C, et al (2006) Up-regulation of MyD88s and SIGIRR, molecules inhibiting Toll-like receptor signaling, in monocytes from septic patients. *Crit Care Med* 34:2377–85
22. Pachot A, Cazalis MA, Venet F, et al (2008) Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J Immunol* 180:6421–9
23. Guignant C, Lepape A, Huang X, et al (2011) Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care* 15:R99
24. Caille V, Chiche JD, Nciri N, et al (2004) Histocompatibility leukocyte antigen-D related expression is specifically altered and predicts mortality in septic shock but not in other causes of shock. *Shock* 22:521–6
25. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al (2006) Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 32:1175–83
26. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, et al (2009) Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med* 37:2746–52
27. Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al (2010) Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med* 36:1859–66
28. Chishti AD, Shenton BK, Kirby JA, et al (2004) Neutrophil chemotaxis and receptor expression in clinical septic shock. *Intensive Care Med* 30:605–11
29. Alves-Filho JC, Spiller F, Cunha FQ (2010) Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock* 34(Suppl 1):15–21
30. Steinhilber ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al (1999) IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J Immunol* 162:392–9
31. Chen GH, Reddy RC, Newstead MW, et al (2000) Intrapulmonary TNF gene therapy reverses sepsis-induced suppression of lung antibacterial host defense. *J Immunol* 165:6496–503
32. Muenzer JT, Davis CG, Dunne BS, et al (2006) Pneumonia after cecal ligation and puncture: a clinically relevant “two-hit” model of sepsis. *Shock* 26:565–70
33. Tinsley KW, Grayson MH, Swanson PE, et al (2003) Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells. *J Immunol* 171:909–14
34. Pène F, Courtine E, Ouaz F, et al (2009) Toll-like receptors 2 and 4 contribute to sepsis-induced depletion of spleen dendritic cells. *Infect Immun* 77:5651–8
35. Wen H, Dou Y, Hogaboam CM, Kunkel SL (2008) Epigenetic regulation of dendritic cell-derived interleukin-12 facilitates immunosuppression after a severe innate immune response. *Blood* 111:1797–804
36. Pène F, Zuber B, Courtine E, et al (2008) Dendritic Cells Modulate Lung Response to *Pseudomonas aeruginosa* in a Murine Model of Sepsis-Induced Immune Dysfunction. *J Immunol* 181:8513–20
37. Kushwah R, Oliver JR, Zhang J, et al (2009) Apoptotic dendritic cells induce tolerance in mice through suppression of dendritic cell maturation and induction of antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol* 183:7104–18
38. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al (2002) Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 168:2493–500
39. Guisset O, Dilhuydy MS, Thiebaut R, et al (2007) Decrease in circulating dendritic cells predicts fatal outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 33:148–52
40. Poehlmann H, Schefold JC, Zuckermann-Becker H, et al (2009) Phenotype changes and impaired function of dendritic cell subsets in patients with sepsis: a prospective observational analysis. *Crit Care* 13:R119
41. Grimaldi D, Louis S, Pène F, et al (2011) Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 37:1438–46
42. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al (2001) Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166:6952–63
43. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al (2002) Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 18:487–94
44. Hotchkiss RS, Nicholson DW (2006) Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 6:813–22
45. Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, et al (2003) Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6724–9
46. Venet F, Pachot A, Debard AL, et al (2004) Increased percentage of CD4+CD25+ regulatory T cells during septic shock is due to

- the decrease of CD4+CD25- lymphocytes. *Crit Care Med* 32:2329–31
47. Nascimento DC, Alves-Filho JC, Sonogo F, et al (2010) Role of regulatory T cells in long-term immune dysfunction associated with severe sepsis. *Crit Care Med* 38:1718–25
  48. Hein F, Massin F, Cravoisy-Popovic A, et al (2010) The relationship between CD4+CD25+CD127- regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states. *Crit Care* 14:R19
  49. Scumpia PO, Delano MJ, Kelly KM, et al (2006) Increased natural CD4+CD25+ regulatory T cells and their suppressor activity do not contribute to mortality in murine polymicrobial sepsis. *J Immunol* 177:7943–49
  50. Cavassani KA, Carson WFt, Moreira AP, et al (2010) The post sepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth. *Blood* 115:4403–11
  51. Reddy RC, Chen GH, Newstead MW, et al (2001) Alveolar macrophage deactivation in murine septic peritonitis: role of interleukin 10. *Infect Immun* 69:1394–401
  52. Deng JC, Cheng G, Newstead MW, et al (2006) Sepsis-induced suppression of lung innate immunity is mediated by IRAK-M. *J Clin Invest* 116:2532–42
  53. Benjamim CF, Hogaboam CM, Lukacs NW, Kunkel SL (2003) Septic mice are susceptible to pulmonary aspergillosis. *Am J Pathol* 163:2605–17
  54. Benjamim CF, Lundy SK, Lukacs NW, et al (2005) Reversal of long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells. *Blood* 105:3588–95
  55. Wen H, Hogaboam CM, Gauldie J, Kunkel SL (2006) Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile. *Am J Pathol* 168:1940–50
  56. Varma TK, Durham M, Murphey ED, et al Sherwood ER, (2005) Endotoxin priming improves clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in wild-type and interleukin-10 knockout mice. *Infect Immun* 73:7340–7
  57. Murphey ED, Fang G, Sherwood ER (2008) Endotoxin pretreatment improves bacterial clearance and decreases mortality in mice challenged with *Staphylococcus aureus*. *Shock* 29:512–8
  58. Pastille E, Didovic S, Brauckmann D, et al (2011) Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J Immunol* 186:977–86
  59. Plitas G, Burt BM, Nguyen HM, et al (2008) Toll-like receptor 9 inhibition reduces mortality in polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 205:1277–83
  60. Peck-Palmer OM, Unsinger J, Chang KC, et al (2008) Deletion of MyD88 markedly attenuates sepsis-induced T and B lymphocyte apoptosis but worsens survival. *J Leukoc Biol* 83:1009–18
  61. Hoogerwerf JJ, Leendertse M, Wieland CW, et al (2011) Loss of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gene reverses sepsis-induced inhibition of lung host defense in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 183:932–40
  62. Belkaid Y (2007) Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. *Nat Rev Immunol* 7:875–88
  63. Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al (2009) Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)/CD25 (+)/CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med* 35:678–86
  64. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al (2007) MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)/CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med* 204:1463–74
  65. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al (1997) Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 3:678–81
  66. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, et al (2009) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180:640–8