

Choc septique : mécanismes du décès*

Septic Shock: Death Mechanisms

F. Uhel · J.-M. Tadié · Y. Le Tulzo

Reçu le 23 novembre 2014 ; accepté le 15 décembre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Malgré une diminution de la mortalité précoce, le sepsis est aujourd'hui encore responsable d'une mortalité élevée, liée à des séquelles immunologiques, cognitives et neuromusculaires. De nombreux travaux de recherche translationnelle et l'enseignement tiré des échecs des thérapeutiques anti-inflammatoires ont permis d'en dessiner plus clairement la physiopathologie complexe, caractérisée par la coexistence d'une réaction inflammatoire nécessaire à l'élimination de l'agent infectieux mais responsable de lésions tissulaires, et d'une réaction anti-inflammatoire nécessaire à la résolution de l'infection, mais également à l'origine d'une immunodépression profonde et prolongée. La prise en charge plus précoce et intensive du foyer infectieux fait qu'aujourd'hui, en dehors d'une virulence particulière du pathogène ou d'une susceptibilité génétique de l'hôte, les situations où les patients meurent précocement de choc réfractaire lié à une inflammation fulminante sont devenues assez rares. En revanche, une majorité de patients qui survivent aux premières heures du sepsis présentent un état d'immunodépression acquise responsable d'infections nosocomiales et d'une mortalité tardive pouvant atteindre 75 % à cinq ans. L'enjeu des années à venir sera de développer des thérapeutiques ciblées visant à restaurer les capacités immunitaires des patients septiques.

Mots clés Sepsis · Immunodépression · Inflammation · Facteurs de virulence

Abstract Despite a decrease in early mortality, sepsis is still burdened with a poor prognosis related to immunological, cognitive and neuromuscular impairments. The lessons lear-

ned from the failures of anti-inflammatory therapies and forty years of translational research have led to a better understanding of its complex pathophysiology: Sepsis is characterized by the simultaneous development of an inflammatory response necessary to eliminate the pathogen but responsible for collateral tissue damages, and an anti-inflammatory response required for healing, but also resulting in a profound and prolonged immunosuppression.

Owing to an earlier management of the infection, situations where patients die early from fulminant inflammation and refractory shock have become quite rare, excepted particular pathogen virulence or genetic susceptibility of the host. In contrast, a majority of patients who survive the early hours of sepsis develop an acquired immune deficiency responsible for nosocomial infections and late mortality up to 75% at five years. Development of targeted therapies aiming at restoring immune capacity of septic patients is the ongoing challenge.

Keywords Sepsis · Immunodepression · Inflammation · Virulence factors

Le sepsis : une définition toujours complexe

Depuis sa description dans l'Antiquité, le sepsis a défié des générations de cliniciens et chercheurs, et fait l'objet de nombreux paradigmes et révolutions scientifiques. La diffusion de recommandations internationales prônant une prise en charge rapide du foyer infectieux et des défaillances d'organes a permis une diminution de près de 50 % de la mortalité précoce au cours des deux dernières décennies [1,2]. Néanmoins il apparaît que les patients qui survivent à la phase initiale du sepsis conservent des séquelles cognitives, neuromusculaires et immunologiques responsables d'une surmortalité pouvant atteindre 75 % à cinq ans. [3]. De façon paradoxale, l'incidence croissante du sepsis, en rapport avec le vieillissement de la population et la généralisation de thérapeutiques plus invasives et immunosuppressives, fait qu'aujourd'hui cette pathologie engendre trois fois plus de victimes qu'il y a trente ans [1,4].

F. Uhel · J.-M. Tadié · Y. Le Tulzo (✉)
Réanimation médicale, service des maladies infectieuses
et réanimation médicale, équipe infectiologie CIC-Inserm-1414,
hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux,
F-35033 Rennes cedex
e-mail : yves.le.tulzo@chu-rennes.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Immunoparalyse au cours du sepsis*.

De quoi meurent les patients atteints de sepsis ? Si la réponse est toujours aussi équivoque, c'est essentiellement parce que notre compréhension de la physiopathologie de cette maladie n'a cessé d'évoluer et que nous commençons tout juste à en apprécier toute la complexité. Le sepsis a d'abord été décrit par Hippocrate comme le phénomène de putréfaction des plaies, puis par Galien comme un processus bénéfique, nécessaire à la cicatrisation. Ce n'est qu'au XIX^e siècle avec la théorie des germes de Pasteur et Semmelweis qu'apparaît la notion d'infection systémique secondaire à un « empoisonnement du sang » par un micro-organisme [5,6]. Un siècle plus tard, il s'est avéré que les antibiotiques, malgré leurs bénéfices spectaculaires sur la mortalité liée aux maladies infectieuses, ne permettaient pas de guérir tous les patients septiques.

C'est dans ce contexte qu'a émergé dans les années 1970 la théorie de l'hôte, selon laquelle ce n'est pas tant le pathogène que la réaction inflammatoire exubérante développée par le patient qui occasionne les symptômes de la maladie [7]. Dans le sillage de cette théorie et d'études animales encourageantes, pas moins d'une trentaine d'essais thérapeutiques fondés sur des molécules anti-inflammatoires (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antagonistes des récepteurs de l'interleukine [IL]-1 ou du *tumor necrosis factor* [TNF]) ont tenté de contenir l'orage inflammatoire [5]. Les résultats se sont hélas avérés décevants et ont fini par soulever l'idée que les patients atteints de sepsis grave ne mouraient pas – ou tout du moins pas seulement – d'un excès d'inflammation.

Il est apparu au contraire que le tableau clinique développé par de nombreux patients ayant survécu aux premières heures du sepsis (difficultés à éradiquer le foyer infectieux initial, défaillances d'organe persistantes, fréquence des infections nosocomiales, réactivations virales) s'apparentait à un état d'immunodépression acquise. Un nouveau champ de recherche s'est alors attelé à explorer cet état qualifié de « réaction anti-inflammatoire compensatrice » (CARS) [8], « immunoparalysie », « tolérance à l'endotoxine » ou encore « reprogrammation leucocytaire » [9].

Il semble aujourd'hui que la réalité soit encore plus complexe, et que l'infection déclenche une réponse beaucoup plus polymorphe et prolongée, au cours de laquelle des mécanismes pro- et anti-inflammatoires concomitants contribuent d'une part à la clairance de l'infection et aux lésions d'organe, et d'autre part à la réparation tissulaire et aux infections secondaires [5,10].

Réaction inflammatoire exacerbée : mythe ou réalité ?

Depuis 1992, le sepsis est défini par un consensus international comme un syndrome de réponse inflammatoire systé-

mique (SIRS) en rapport avec une infection [11]. Encore aujourd'hui, ce sont les manifestations cliniques et biologiques de ce syndrome inflammatoire qui permettent d'en définir le cadre diagnostique. Ses caractéristiques évoluent au cours du temps parallèlement à l'évolution clinique, et dépendent à la fois des caractéristiques du pathogène (charge bactérienne, virulence) et de l'hôte (facteurs génétiques, comorbidités).

Les origines de la réponse inflammatoire

Le système immunitaire inné est capable de reconnaître les agents infectieux par l'intermédiaire d'un nombre limité de récepteurs appelés *Pattern-recognition receptors* (PRR). Ces récepteurs reconnaissent des motifs conservés au sein des espèces bactériennes appelés *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Les PAMPs peuvent être des molécules de surface (lipopolysaccharide, lipoprotéines, flagelline, peptidoglycane...) ou bien des motifs internes libérés lors de la lyse bactérienne (fragments d'ADN, protéines de choc thermique) [12]. Quatre grandes classes de récepteurs PRR ont été décrites à ce jour : Les *Toll-like Receptors* (TLR), les *C-type lectin receptors* (CLR), les *Retinoic acid inducible gene 1-like receptors* (RLR) et les *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NLR) appartenant aux complexes protéiques de l'inflammasome.

Les PRR peuvent également avertir l'hôte de l'existence d'un danger en détectant des médiateurs endogènes libérés au cours des lésions tissulaires telles que les traumatismes, l'ischémie ou la nécrose. Ces médiateurs endogènes, tels que les protéines HMGB1 (*high-mobility group box 1 protein*) ou S100, l'ARN et l'ADN extracellulaires ou encore les histones sont appelées alarmines ou *Damage-associated molecular patterns* (DAMPs) [13]. Ils sont ainsi impliqués dans les réactions inflammatoires stériles telles que les polytraumatismes, laissant apparaître le fait que les défaillances d'organes observées au cours du sepsis ne sont pas fondamentalement différentes de celles observées dans d'autres pathologies non infectieuses de réanimation [14].

PAMPs et DAMPs constituent de véritables signaux de danger qui, au-delà des concepts de soi et non-soi, possèdent la capacité de déclencher rapidement une réaction immunitaire. La liaison de ces molécules à leurs récepteurs active des voies de signalisation qui conduisent à l'activation du facteur de transcription NF- κ B, à la transcription de gènes de l'inflammation, à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6...) et de molécules antimicrobiennes (oxyde nitrique, défensines), et initie la maturation des cellules dendritiques (Fig. 1) [15]. Les cytokines augmentent l'activité bactéricide des cellules phagocytaires, contribuent au recrutement des leucocytes au site de l'infection, favorisent l'hématopoïèse et induisent la fièvre.

Des densités importantes de PAMPs et DAMPs en rapport avec l'inoculum bactérien et les lésions tissulaires peuvent ainsi induire une activation généralisée de la réponse immunitaire et un véritable « orage cytokinique » qui fait qu'une réaction anti-infectieuse initialement favorable à l'hôte peut finir par devenir excessive et néfaste [6].

Le système du complément est également capable de reconnaître des PAMPs. Trois voies distinctes permettent d'activer la cascade du complément : la voie classique activée par les complexes immuns, la voie alterne par la surface des pathogènes et la voie des lectines par des oligosaccharides bactériens. L'activation du complément permet la formation d'opsonines qui, en se fixant à la surface des pathogènes, vont favoriser leur phagocytose. Elle aboutit également à la formation du complexe d'attaque membra-

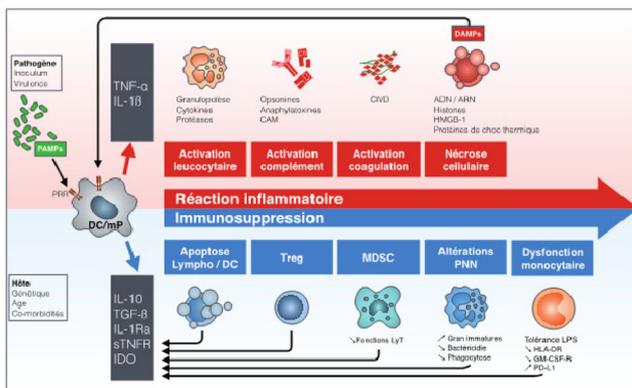


Fig. 1 Réponses immunitaires au cours du sepsis. La reconnaissance des PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*) à la surface des pathogènes par les PRR (*Pattern-recognition receptors*) à la surface des phagocytes mononucléés (DC : cellules dendritiques ; mP : macrophages) induit l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor* (TNF)-alpha, interleukine-1beta). La réaction inflammatoire nécessaire à l'éradication de l'agent infectieux va provoquer des lésions tissulaires responsables de la libération d'alarmines (DAMPs : *Damage-associated molecular patterns*) qui vont aggraver l'inflammation. Le retard à l'antibiothérapie, la virulence du pathogène ou la susceptibilité de l'hôte peuvent entraîner des décès précoces par excès d'inflammation. Une réaction anti-inflammatoire systémique destinée à favoriser la réparation tissulaire se développe de façon concomitante. Elle est caractérisée par l'expression de molécules anti-inflammatoires (interleukine-10, *transforming growth factor-beta*, indoléamine 2,3-dioxygénase [IDO]), une apoptose des lymphocytes et cellules dendritiques, des dysfonctions monocytaires et granulocytaires et le développement de MDSC. Elle entraîne une immunodépression profonde et prolongée responsable d'infections nosocomiales et d'une mortalité tardive. CAM : complexe d'attaque membranaire ; HMGB-1 : *high-mobility group box 1 protein* ; LyT : lymphocytes T ; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1* ; sTNF-R : récepteur soluble du TNF

naire C5b-C6-7-8-9 qui induit la lyse des pathogènes, et la formation d'anaphylatoxines C3a et C5a, possédant un fort potentiel pro-inflammatoire [16]. La fraction C5a est en particulier un puissant activateur des polynucléaires neutrophiles et entraîne une hyperperméabilité capillaire [17].

La réaction inflammatoire exubérante

Cette théorie défend le concept selon lequel les manifestations du sepsis ne sont pas dues aux effets directs des agents infectieux mais résultent plutôt de la réponse du patient à l'infection. Elle s'appuie sur des études animales observant l'effet de l'injection de fortes doses de bactéries ou de produits bactériens comme l'endotoxine. Ces injections provoquent la libération systémique massive de molécules pro-inflammatoires. Certaines, en particulier l'IL-1 ou le TNF- α , induisent lorsqu'elles sont injectées directement une défaillance hémodynamique et des nécroses d'organes pouvant aboutir au décès [18]. Les anaphylatoxines générées par l'activation du complément seraient également associées à un mauvais pronostic par l'induction de défaillances d'organes. La fraction C5a semble en particulier jouer un rôle important dans le développement de la cardiopathie septique [19]. De nombreuses études animales ont ensuite montré que la mortalité liée à l'injection de fortes doses d'endotoxine était fortement diminuée par l'administration d'antagonistes des cytokines inflammatoires [20,21].

Ces données relatives aux puissants effets des cytokines inflammatoires étaient en accord avec des études menées chez l'homme, dans lesquelles l'administration d'IL-1 ou de TNF à visée anticancéreuse provoquait l'apparition de symptômes comparables à ceux du choc septique, à savoir de la fièvre, des frissons, une hyperleucocytose et une hypotension dose-dépendante [22]. Le corollaire de ces études était que l'inhibition de ces médiateurs devait permettre de diminuer la mortalité au cours du choc septique.

Les effets prometteurs des inhibiteurs de TNF ou de l'IL1 dans les modèles d'endotoxémie chez la souris n'ont cependant pas été confirmés par les études cliniques chez l'homme, hormis peut-être dans un sous-groupe de patients les plus graves [23].

La question de la fiabilité des modèles animaux a été souvent soulevée. Dans le modèle du choc endotoxinique, l'injection de fortes doses de LPS induit un pic de cytokines inflammatoires beaucoup plus précoce et intense que chez l'homme et explique en grande partie l'effet bénéfique des traitements anti-inflammatoires. Le modèle de ponction ligature cœcale (CLP) permet de reproduire de façon beaucoup plus fidèle les caractéristiques du sepsis humain. La difficulté de la transposition des résultats réside essentiellement dans le fait que contrairement au sepsis chez l'homme, la chronologie de l'infection chez l'animal est parfaitement maîtrisée.

Facteurs de virulence bactériens

Les facteurs de virulence bactériens ont un rôle déterminant sur l'intensité de la réponse inflammatoire et le pronostic des infections graves [10]. Ils sont portés par des fragments de génome organisés en îlots de pathogénicité et distinguent les souches pathogènes des souches commensales. Le phénomène de *quorum sensing* permet l'expression simultanée des facteurs de virulence dès que l'inoculum bactérien atteint une densité suffisante. Parmi ces facteurs, les superantigènes ou toxines de type I jouent par exemple un rôle essentiel dans la pathogénie des syndromes de choc toxique streptococciques ou staphylococciques. Ils ont la capacité de se lier directement et de façon non spécifique aux molécules du CMH de classe II exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, et d'activer un grand nombre de lymphocytes T, provoquant la production de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-2) [24].

Facteurs génétiques liés à l'hôte

Le rôle de facteurs génétiques dans le risque infectieux a été illustré par une étude menée au Danemark portant sur 924 enfants adoptés et leurs familles biologiques et adoptives. Si l'un des parents biologiques était décédé avant 50 ans d'un événement infectieux, le risque relatif (RR) de décès chez les enfants était de 5,8 (intervalle de confiance [IC] 95 % = 2,47 – 13,7) contre 0,73 (IC95 % = 0,10 – 5,36) s'il s'agissait d'un des parents adoptifs. Ce risque élevé persistait si le décès chez l'un des parents biologiques survenait avant 70 ans (RR = 5,0 ; IC95 % = 1,73 – 14,4) [25].

De nombreuses études ont ensuite décrit une association entre la gravité de certaines infections et des variations portant sur des gènes codant pour des protéines de l'immunité innée. Dans les infections à méningocoque par exemple, la susceptibilité individuelle, la gravité et le pronostic de l'infection ont été clairement associés à des polymorphismes intéressant les gènes codant pour les protéines du complément, les récepteurs TLR4 ou les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines G [26]. Ces polymorphismes peuvent ainsi expliquer la survenue de réactions inflammatoires fulminantes au cours de certaines infections chez des patients auparavant indemnes de comorbidités.

En résumé, la mise en route précoce d'une antibiothérapie adaptée et le contrôle du foyer infectieux constituent actuellement la seule façon de limiter l'extension du stimulus inflammatoire. La sensibilisation des praticiens à cette nécessité fait que les situations où les patients immunocompétents meurent d'un excès d'inflammation sont devenues aujourd'hui relativement rares, en dehors de susceptibilités génétiques particulières chez l'hôte ou de facteurs de virulence exacerbés chez l'agent pathogène.

Immunodépression du sepsis

L'échec des thérapeutiques adjuvantes anti-inflammatoires a remis en question la théorie de l'hôte et mis à jour un nouveau niveau de complexité dans la physiopathologie du sepsis : Il est apparu que des patients considérés comme immunocompétents présentaient des signes patents d'immunodépression (Fig. 1).

Les fondements cliniques du concept

Déjà à la fin des années 1970, un phénomène d'anergie cutanée à des antigènes communs avait été mis en évidence dans les suites de procédures chirurgicales. Cette perte de l'hyper-sensibilité retardée était associée à une mortalité élevée et un risque accru d'infection nosocomiale [27]. Plusieurs études ont ensuite montré que le sepsis constituait en lui-même un facteur de risque d'acquisition d'infection nosocomiale [28], celles-ci étant fréquemment en rapport avec des germes opportunistes ou habituellement peu virulents (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* Spp, *Stenotrophomonas* Spp, *Acinetobacter* Spp, *Candida* Spp) [29]. La réactivation de virus latents du groupe herpès (*herpes simplex virus*, cytomégalo-virus) est particulièrement fréquente chez les patients septiques, et associée à un mauvais pronostic [30-32]. De façon intéressante, une série autopsique a révélé que près de 80 % des patients qui décédaient dans les suites d'un choc septique présentaient, malgré une antibiothérapie adaptée, de multiples foyers infectieux non résolus, soulignant l'incapacité du système immunitaire à éradiquer l'infection initiale [33].

De nouveaux axes de recherche ont ainsi mis à jour un système complexe de manifestations immunologiques systémiques opposées à la réaction inflammatoire et en grande partie responsables de la morbidité tardive du sepsis.

Cytokines anti-inflammatoires / plasma immunosuppresseur

Alors que la théorie de l'hôte reposait en partie sur la présence de cytokines pro-inflammatoires dans le plasma de patients septiques, il a été peu à peu mis en évidence que ce même plasma pouvait également constituer un environnement immunosuppresseur pour les cellules immunitaires. Il a ainsi été démontré dans les années 1990 que le plasma de patients septiques empêchait les monocytes de volontaires sains de produire du TNF- α en présence d'*Escherichia coli* [34]. À la même période, on a découvert que les enfants atteints de méningococcémie présentaient non seulement des concentrations plasmatiques élevées de TNF- α mais également de son inhibiteur naturel, le récepteur soluble du TNF, et que les taux plasmatiques élevés de ce dernier étaient tout autant associés à un mauvais pronostic [35]. L'IL-10, possédant de puissantes propriétés anti-inflammatoires est par ailleurs

présente précocement à de fortes concentrations dans le plasma de patients septiques, ce d'autant que le sepsis est grave. Elle joue un rôle essentiel dans les phénomènes de tolérance monocyttaire à l'endotoxine [36].

L'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) est une enzyme immunosuppressive qui métabolise le tryptophane en kynurénine, impliquée notamment dans les mécanismes de tolérance fœtomaternelle. Son activité plasmatique est fortement augmentée chez les patients septiques, parallèlement à la gravité et au risque de décès [37] (Fig. 2A).

Apoptose des lymphocytes et cellules dendritiques

La lymphopénie observée au cours du sepsis est en rapport avec un phénomène précoce d'apoptose. Celui-ci intéresse aussi bien les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ que les lymphocytes B, et a pu être observé dans le sang circulant ainsi que dans les organes lymphoïdes secondaires des patients décédés de sepsis [38,39]. L'importance et la persistance de cette apoptose lymphocytaire sont associées à la gravité des patients, aux défaillances d'organes et à la mortalité [39] (Fig. 2B).

Le même phénomène d'apoptose affecte également les cellules dendritiques de la rate et du sang circulant [40]. L'absence de restauration du nombre de cellules dendritiques à J7 est associée au développement d'infections nosocomiales.

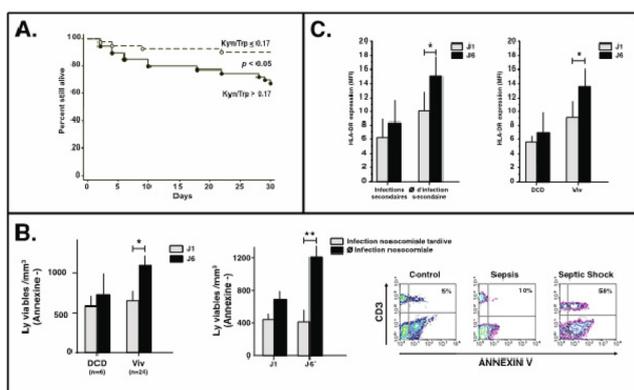


Fig. 2 Défaillances immunitaires du sepsis. A : activité IDO plasmatique à J0 chez les patients septiques, exprimée par le ratio des concentrations plasmatiques de Kynurénine (Kyn) / Tryptophane (Trp). Une activité IDO élevée est associée à une mortalité élevée. B : quantification de l'apoptose des lymphocytes circulants par cytométrie en flux. L'absence de restauration du nombre de lymphocytes viables (Annexine-) à J6 est associée à une surmortalité et la survenue d'infections nosocomiales. C : mesure de la densité d'expression d'HLA-DR sur les monocytes circulants de patients septiques par cytométrie en flux. La persistance d'une expression diminuée d'HLA-DR à J6 est associée avec une mortalité élevée et la survenue d'infections nosocomiales. * p<0,05 ; ** p<0,01

La déplétion de ces deux compartiments cellulaires s'avère ainsi responsable d'une diminution drastique des fonctions antimicrobiennes ainsi que des capacités du système immunitaire à développer une réponse immunitaire adaptative.

Un certain nombre de données expérimentales ont montré en outre que le phénomène d'apoptose exerçait par lui-même un effet immunosuppresseur. Dans un modèle de sepsis secondaire à une ponction ligature caecale chez la souris, l'injection de cellules nécrotiques améliorait la survie par un effet pro-inflammatoire, alors que l'injection de cellules apoptotiques s'accompagnait d'une diminution des capacités des splénocytes à produire de l'interféron (IFN)- γ et d'une mortalité accrue [41]. Les cellules apoptotiques pourraient ainsi induire chez les cellules qui les phagocytent un phénotype anti-inflammatoire [42].

Lymphocytes T régulateurs

Une augmentation précoce du pourcentage de lymphocytes T régulateurs a été décrite au cours du sepsis [43]. Cette augmentation est surtout liée à une plus grande résistance de ces cellules à l'apoptose par rapport aux lymphocytes T effecteurs [44]. Ils semblent également jouer un rôle dans les phénomènes d'anergie des lymphocytes [45].

Dysfonctions monocytaires

Parmi les cellules immunitaires, les monocytes-macrophages subissent directement l'effet de cet environnement suppresseur et deviennent « tolérants », autrement dit incapables de réagir au LPS et autres PAMPs ou alarmines. Ils deviennent ainsi inaptes à produire des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) mais conservent la capacité de produire des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-1Ra) [46,47]. Les mécanismes responsables de cet état de « désactivation » sont encore mal connus. Ils mettent en jeu une diminution de l'expression de TLR4, une altération de la signalisation NF- κ B et la différenciation des monocytes-macrophages vers un phénotype tolératoire de type M2.

L'une des caractéristiques les plus communément reconstruites de la défaillance immunitaire du sepsis est la perte de l'expression des molécules de présentation de l'antigène HLA-DR. Elle est en partie induite par le cortisol qui inhibe sa transcription et par l'IL-10 qui induit sa séquestration dans le cytoplasme des monocytes [48,49]. La diminution de l'expression d'HLA-DR est associée à une évolution défavorable, et participe vraisemblablement à l'incapacité du système immunitaire à développer une réponse adaptative (Fig. 2C).

De la même façon, nous avons pu observer une diminution post-transcriptionnelle de l'expression du récepteur au

GM-CSF, également associée à la gravité du sepsis, aux défaillances d'organes et à un risque accru de décès [50].

Les monocytes ont par ailleurs une responsabilité importante dans l'anergie des lymphocytes ayant survécu à l'apoptose, en particulier via l'expression de PD-L1 (*Programmed cell death ligand 1*) qui, en se liant sur le récepteur PD-1 (*Programmed death 1*) sur les lymphocytes induit un phénomène d'épuisement (*exhaustion*) bien décrit au cours des infections virales chroniques ou du cancer [51,52].

Polynucléaires neutrophiles / myeloid derived suppressor cells

Les polynucléaires neutrophiles, classiquement considérés comme les principales cellules effectrices de l'immunité innée, peuvent également être acteurs de la défaillance immunitaire des patients septiques. L'hématopoïèse d'urgence liée au processus infectieux s'accompagne tout d'abord d'une augmentation du nombre de cellules granuleuses immatures circulantes. Leurs capacités de phagocytose et de bactéricidie s'avèrent moins efficaces que chez les cellules matures [53]. L'altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles (phagocytose, bactéricidie, production d'espèces réactives de l'oxygène) joue un rôle important dans l'acquisition d'infections nosocomiales [54].

Les *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) constituent un ensemble hétérogène de cellules myéloïdes immatures initialement décrites dans les modèles de cancer chez la souris. Elles possèdent deux contingents monocyttaire et granulocytaire, et leur nombre augmente de façon importante dans de nombreuses situations d'inflammation aiguë ou chronique. Elles sont impliquées dans la régulation ou la résolution de la réponse inflammatoire, en particulier par l'intermédiaire d'une inhibition des fonctions lymphocytaires T. Elles ont été mises en évidence dans les organes lymphoïdes secondaires de souris infectées et jouent probablement un rôle important dans les mécanismes de défaillance immunitaire liée au sepsis chez l'homme [51,55]. Leur phénotype et leur rôle sont néanmoins sujets à controverse et des travaux sont nécessaires afin de préciser leurs caractéristiques exactes.

Réconciliation des deux concepts

Des phénomènes concomitants

La somme des travaux réalisés au cours des trente dernières années aussi bien chez l'animal que chez l'homme amène à un constat univoque : la réaction inflammatoire exacerbée, et l'apparition de mécanismes anti-inflammatoires aboutissant à un état de défaillance immunitaire prolongé sont deux réalités qui coexistent et sont aujourd'hui bien établies. La

complexité de ces phénomènes a été illustrée par une étude transcriptomique réalisée sur les leucocytes sanguins : l'injection d'endotoxine à des volontaires sains provoque, à l'instar du polytraumatisme ou des brûlures, un « orage génomique » responsable en quelques heures d'une modulation de près de 80 % du transcriptome [56]. Celle-ci peut se prolonger pendant plusieurs jours à plusieurs semaines et intéresse de façon concomitante des gènes à la fois pro- et anti-inflammatoires.

Généralement, les réactions pro-inflammatoires, destinées à éliminer le pathogène, sont tenues pour responsables des dommages tissulaires collatéraux, alors que les réponses anti-inflammatoires (importantes pour limiter l'extension locale et systémique des lésions) sont impliquées dans la susceptibilité accrue aux infections secondaires [5].

Ces réactions sont rendues encore plus complexes par le fait que les agents infectieux eux-mêmes sont capables de moduler les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte, en modifiant de façon qualitative et quantitative l'expression de facteurs de virulence, selon l'importance de la charge bactérienne (*quorum sensing*), le micro-environnement et le site de l'infection [57]. Il a par ailleurs été suggéré que la réactivation des *Herpes virus* observée chez les patients de réanimation pourrait avoir un effet direct sur le pronostic défavorable [58].

Les mécanismes du décès

Il est donc évident qu'une multitude de facteurs entrent en compte dans les mécanismes du décès au cours du choc septique :

- un certain nombre de décès précoces pourraient être liés à un excès d'inflammation. La diminution de près de 50 % de la mortalité au cours des deux dernières décennies semble liée en grande partie à l'effet bénéfique d'une antibiothérapie précoce sur le syndrome inflammatoire lié au sepsis. Des facteurs de susceptibilité génétique et la virulence accrue de certains pathogènes pourraient encore néanmoins induire chez certaines personnes une réaction inflammatoire massive à l'origine de défaillances d'organes et d'un décès en quelques heures ;
- l'âge et les comorbidités du patient jouent sans doute également un rôle majeur, d'une part en raison de phénomènes naturels d'immunosénescence, et d'autre part parce que le sepsis peut induire la décompensation d'un certain nombre de pathologies sous-jacentes (cirrhose, BPCO, insuffisance cardiaque...) [2,4] ;
- au-delà des éventuels déficits immunitaires préexistants, le sepsis induit par lui-même une défaillance immunologique profonde et prolongée, responsable d'une incapacité à éradiquer le foyer infectieux initial, de réactivations

virales et d'une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales ;

- les infections nosocomiales et réactivations virales secondaires à la défaillance immunologique peuvent par elles-mêmes aggraver le pronostic des patients.

Il est vraisemblable que l'état de défaillance immunologique secondaire au sepsis, surajouté à d'éventuelles comorbidités préexistantes, soit aujourd'hui responsable de l'essentiel de la mortalité au cours du sepsis. En effet, plus de 60 % des décès surviennent actuellement au-delà des trois premiers jours de l'affection, voire plusieurs semaines après [29]. Au-delà du pronostic à court terme, le sepsis sévère est ainsi associé à une morbidité et une mortalité accrues à long terme, pouvant être aussi bien dues au sepsis lui-même qu'à la décompensation de pathologies associées [59].

Perspectives thérapeutiques

Au vu des données actuelles, il semble que l'enjeu majeur des prochaines années soit de développer des thérapeutiques visant à restaurer les capacités du système immunitaire à générer une réponse inflammatoire. Un certain nombre de molécules (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF], IL-7, anticorps anti-programmed death-ligand-1 [PDL-1], IL-15) s'annoncent d'ores et déjà prometteuses [60].

L'une des difficultés majeures résidera néanmoins dans le polymorphisme des présentations cliniques. Celles-ci peuvent être en effet extrêmement variables en fonction du site infectieux initial, de l'organisme en cause, des défaillances d'organes, de l'état de santé sous-jacent et du délai de prise en charge thérapeutique.

Il est par ailleurs peu probable qu'une seule molécule permette de résoudre l'ensemble des désordres immunologiques du sepsis. En effet, la réponse immunitaire au cours du choc septique met en jeu de nombreux médiateurs cellulaires, et s'avère extrêmement complexe et variable au cours du temps et en fonction de facteurs génétiques et environnementaux.

Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de valider des outils d'immunomonitoring nécessaire au choix de futures thérapeutiques immunomodulatrices.

Conclusion

L'incidence du sepsis est encore amenée à augmenter en raison de l'augmentation des résistances bactériennes, du vieillissement de la population, du recours de plus en plus fréquent aux chimiothérapies et traitement immunosuppresseurs et, paradoxalement, d'une généralisation de l'accès au soin.

Le sepsis est un syndrome clinique facilement reconnaissable, et les récentes améliorations du pronostic sont princi-

palement liées à une utilisation plus large et plus précoce des antibiotiques, ainsi qu'au contrôle du foyer infectieux et de la défaillance hémodynamique. Cependant, il recoupe des entités pathologiques très variées.

Une majorité de patients survivent aujourd'hui à la phase initiale du sepsis, mais conservent un risque très élevé de morbidité et mortalité tardives. Les causes exactes sont encore mal connues, mais comprennent des défaillances d'organes séquellaires, les conséquences de l'alitement et de l'immobilisation prolongés, la récurrence d'événements infectieux en rapport avec la persistance d'une immunité défaillante, et la précipitation de comorbidités sous-jacentes. Le développement de nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices pourrait permettre, sous couvert d'un monitoring immunologique des patients, d'en améliorer le pronostic au cours des années à venir.

Liens d'intérêts : F. Uhel, J.-M. Tadié et Y. Le Tulzo déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
2. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, et al (2014) Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 311:1308
3. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, et al (1997) Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 277:1058–63
4. Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 34:15–21
5. Angus DC, van der Poll T (2013) Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 369:840–51
6. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA (2008) Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 8:776–87
7. Thomas L (1972) Germs. *N Engl J Med* 287:553–5
8. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235–43
9. Cavaillon JM, Adib-Conquy M (2006) Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit Care* 10:233
10. van der Poll T, Opal SM (2008) Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 8:32–43
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644–55
12. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM (2005) Septic shock. *Lancet* 365:63–78
13. Pugin JR (2012) How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care* 2:27

14. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al (2012) Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 122:2711–9
15. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M, Fitting C, et al (2003) Cytokine Cascade in Sepsis. *Scand J Infect Dis* 35:535–44
16. Cavaillon JM, Fitting C, Haeflner-Cavaillon N (1990) Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *Eur J Immunol* 20:253–7
17. Granowitz EV, Porat R, Gelfand JA, et al (1994) Administration of low-dose endotoxin to healthy humans increases C5a binding to circulating neutrophils. *J Infect Dis* 169:480–2
18. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al (1986) Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 234:470–4
19. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, et al (2006) An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med* 203:53–61
20. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC (1985) Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 229:869–71
21. Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, et al (1990) Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 348:550–2
22. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, et al (1987) Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 5:1942–51
23. Arndt P, Abraham E (2001) Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S104–15
24. Proft T, Sriskandan S, Yang L, et al (2003) Superantigens and streptococcal toxic shock syndrome. *Emerging Infect Dis* 9:1211–8
25. Sorensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, et al (1988) Genetic and Environmental Influences on Premature Death in Adult Adoptees. *N Engl J Med* 318:727–32
26. Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, et al (2003) Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. *Lancet Infect Dis* 3:565–77
27. 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
28. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al (2001) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108–21
29. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al (2011) The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care* 15:R183
30. Luyt C-E, 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
31. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300:413–22
32. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al (2014) Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLoS ONE* 9:e98819
33. Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al (2009) Macroscopic Post-mortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis. *Anesth Analg* 108:1841–7
34. Prins JM, Kuijper EJ, Mevissen ML, et al (1995) Release of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 during antibiotic killing of *Escherichia coli* in whole blood: influence of antibiotic class, antibiotic concentration, and presence of septic serum. *Infect Immun* 63:2236–42
35. Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al (1992) Imbalance between tumour necrosis factor-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococcaemia. The J5 Study Group. *Immunology* 76:20–3
36. Brandtzaeg P, Osnes L, Ovstebø R, et al (1996) Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. *J Exp Med* 184:51–60
37. Tattevin P, Monnier D, Tribut O, et al (2010) Enhanced Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *J Infect Dis* 201:956–66
38. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al (1999) Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 27:1230–51
39. 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
40. 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
41. 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 USA* 100:6724–9
42. Savill J, Dransfield I, Gregory C, et al (2002) A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol* 2:965–75
43. Monneret G, Debard AL, Venet F, et al (2003) Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med* 31:2068–71
44. Venet F, Pachot A, Debard A-L, 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
45. Venet F, Chung C-S, 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
46. 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
47. Rigato O, Salomao R (2003) Impaired production of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha but not of interleukin 10 in whole blood of patients with sepsis. *Shock* 19:113–6
48. 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
49. 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
50. 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
51. Boomer JS, To K, Chang KC, et al (2011) Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 306:2594–605
52. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al (2014) Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care* 18:R3
53. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, et al (2013) Innate Immune Functions of Immature Neutrophils in Patients With Sepsis and Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome*. *Crit Care Med* 41:820–32

54. Stephan F, Yang K, Tankovic J, et al (2002) Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:315–22
55. 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
56. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al (2011) A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 208:2581–90
57. Moine P, Abraham E (2004) Immunomodulation and sepsis: impact of the pathogen. *Shock* 22:297–308
58. Coisel Y, Bousbia S, Forel JM, et al (2012) Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Effect on the Prognosis of Mechanically Ventilated Patients Suspected to Have Ventilator-Associated Pneumonia. *PLoS ONE* 7:e51340
59. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al (2008) Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1242–7
60. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13:862–74