

L'immunodépression post-traumatique : de la physiopathologie au traitement*

Post-Traumatic Immunodepression : From Pathophysiology to Treatment

A. Roquilly · M. Vourc'h · K. Asehnoune

Reçu le 29 décembre 2014 ; accepté le 2 janvier 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Le polytraumatisme s'accompagne d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) causé par la libération de composants intracellulaires nommés *danger-associated molecular patterns* (DAMP). Ces DAMP vont directement stimuler des récepteurs spécifiques, les *pattern recognition receptors*, présents sur les cellules de l'immunité, entraînant le relargage de médiateurs de l'inflammation. Pour éviter les complications systémiques d'un SRIS non contrôlé, l'organisme développe précocement une réponse anti-inflammatoire systémique compensatrice (CARS). Le CARS entraîne une immunodépression post-traumatique, de durée et d'amplitude variable. Cette immunodépression est « physiologique » au départ et présente chez tous les patients. L'immunodépression devient pathologique si elle perdure, entraînant alors des infections post-traumatiques (pneumopathies essentiellement) qui sont la première cause de complications en réanimation. Sans que l'on sache exactement pourquoi, certains patients ont une récupération immunologique très rapide qui les protège des complications. Un monitoring immunologique pourrait donc permettre de cibler les patients qui récupèrent plus lentement et qui sont susceptibles de bénéficier d'un traitement immunomodulateur. À l'heure actuelle, la diminution de l'expression membranaire monocytaire de HLA-DR est le meilleur marqueur pour prédire la survenue d'infections secondaires. Différents traitements stimulant l'immunité (GM-CSF, interféron- γ , glucans, immunoglobulines) ont été évalués chez l'homme sans monitoring immunologique, avec des résultats variables. L'hydrocortisone a montré des effets

bénéfiques probablement en diminuant l'amplitude du SRIS. L'évaluation de nouveaux traitements immunostimulants, fondés sur les données physiopathologiques et un monitoring immunologique (HLA-DR notamment) maintenant disponible dans la plupart des centres, devrait permettre dans le futur de modifier le devenir des patients traumatisés.

Mots clés Polytraumatisés · Immunodépression · Infections · Pneumopathies · HLA-DR · Inflammation

Abstract Severe multiple trauma is accompanied by a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by a massive release of intracellular components called *danger-associated molecular patterns* (DAMP). These DAMP will directly stimulate specific receptors present at the surface of immune cells, called *pattern recognition receptors*. The activation of these receptors will induce the release of inflammatory mediators. In an attempt to avoid systemic complications of uncontrolled SIRS, the body develops a systemic compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS). CARS induces a post-traumatic immunodepression with a variable duration and amplitude. This immunodepression is physiological, and present in all patients. When immunodepression lasts too long, it becomes pathological, inducing secondary infections (pneumonia mainly), which are the leading cause of complications in ICU. For unknown reasons, some patients will have a rapid immunological recovery, protecting them from complications. Adequate immunological monitoring could therefore identify patients who recover more slowly and are likely to benefit from an immunomodulatory treatment. At present, the decreased monocytic membrane expression of HLA-DR is the best marker for predicting the occurrence of secondary infections. Several drugs stimulating immunity (GM-CSF, interferon- γ , glucans, immunoglobulins) have been evaluated in patients without immunological monitoring with varying results. Hydrocortisone showed beneficial effects probably by decreasing the amplitude of SIRS. The

A. Roquilly · M. Vourc'h · K. Asehnoune (✉)
CHU de Nantes, service d'anesthésie réanimation,
hôpital Hôtel-dieu, 1 place Alexis Ricordeau,
F-44093 Nantes cedex 1
e-mail : karim.asehnoune@chu-nantes.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Prise en charge du polytraumatisé*.

evaluation of new immune-stimulating treatment, based on pathophysiological data and immunological monitoring (including HLA-DR) now available in most centers, could deeply modify the outcome of severe trauma patients.

Keywords Severe trauma · Immunodepression · Infection · Pneumonia · HLA-DR · Inflammation

Introduction

Malgré des recherches intensives, les traumatismes sévères restent, aux États-Unis et en France, la première cause de mortalité au cours des trente premières années de vie et globalement la quatrième cause de décès [1]. Si on excepte la mortalité précoce (48 premières heures) liée au choc hémorragique initial ou à la gravité des lésions cérébrales, la morbidité tardive des patients souffrant d'un choc traumatique est principalement influencée par les infections nosocomiales [2]. L'incidence des pneumonies reste d'ailleurs très élevée chez les patients ayant un traumatisme sévère, atteignant jusqu'à 40 % en cas d'hospitalisation en réanimation [3]. Ces données traduisent l'inefficacité des moyens actuels de prévention des infections nosocomiales pour cette population de patients. Il apparaît de plus en plus certain qu'une immunodépression systémique post-traumatique favorise ce taux élevé de complications infectieuses [4,5]. Cette immunodépression post-traumatique fait suite à une réponse inflammatoire systémique initiale, qui est rapidement accompagnée d'une réponse compensatrice anti-inflammatoire faisant le lit des dysfonctions immunitaires. Alors que seule une antibiothérapie systémique préventive pourrait permettre d'améliorer la survie de ces patients [6], une meilleure compréhension du déroulement de la réponse immunitaire dans les suites d'un traumatisme permettrait de mieux prédire la survenue d'infections nosocomiales et de proposer des thérapeutiques immunomodulatrices innovantes limitant le recours aux antibiotiques.

Déroulement de la réponse immunitaire post-traumatique

Réponse inflammatoire

À la phase initiale d'un traumatisme, la destruction cellulaire s'accompagne de la libération de composants intracellulaires nommés *danger-associated molecular patterns* (DAMP), qui vont directement stimuler les *pattern recognition receptor* (PRR), récepteurs présents sur les cellules de l'immunité innée [7]. La reconnaissance d'un DAMP par un PRR initie la réponse immunitaire, qui se caractérise par la production de cytokines (réponse inflammatoire) et des phénomènes de

maturation des cellules présentatrices d'antigène (CPA). La maturation des cellules immunitaires en réponse à la stimulation par des DAMPS est étroitement liée à l'immunodépression post-traumatique, notamment parce que les CPA matures perdent leur capacité de réponse à de nouveaux signaux de danger ou de nouveaux antigènes [8]. Le retour à une capacité normale de présentation antigénique par des CPA immatures ne peut donc se faire que lorsque le SRIS est contrôlé. D'un point de vue clinique, cette phase se caractérise par l'apparition des signes cliniques d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) post-traumatique (fièvre, tachycardie, vasoplégie) dont l'amplitude et la durée sont tous deux corrélés à la survenue d'infections nosocomiales chez des patients hospitalisés en réanimation [9].

Réponse anti-inflammatoire compensatrice

Pour éviter les complications systémiques d'un SRIS non contrôlé, l'organisme développe précocement une réponse anti-inflammatoire systémique compensatrice (CARS). La durée et l'amplitude du CARS participent également au développement de l'immunodépression post-traumatique puisque son rôle est d'éteindre la réponse immunitaire. Ainsi, les taux sanguins d'interleukine (IL)-10 sont corrélés aux infections et aux défaillances d'organe post-traumatiques [10].

L'axe hypothalamo-surrénalien, qui est activé par les cytokines pro-inflammatoires dès les premières heures d'un traumatisme [11], est également un élément important du CARS. Le pic de cortisolémie observé à la phase précoce d'un traumatisme prévient les complications systémiques liées à un SRIS excessif, mais dans certains cas il pourrait également augmenter le risque infectieux des patients de réanimation [12]. Cette balance bénéfique / risque du cortisol a été mise en évidence dans un modèle murin de pneumonie bactérienne secondaire à une infection par le virus de la grippe [13]. Dans ce modèle, l'hypercorticisme contemporain de l'infection virale augmente la dissémination bactérienne lors de la surinfection, mais l'insuffisance surrénale augmente les dégâts inflammatoires pulmonaires et la mortalité liée à la surinfection bactérienne. Il apparaît donc que le CARS participe par lui-même à l'immunodépression post-traumatique, mais qu'un déséquilibre entre un SRIS excessif et un CARS insuffisant expose l'hôte à une majoration des lésions inflammatoires lors d'une surinfection bactérienne.

Monitoring de l'immunodépression post-traumatique

La question du monitoring biologique a été largement étudiée ces dernières années parce qu'elle pourrait permettre de cibler les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement immunomodulateur. En effet, même s'il est probable que

l'ensemble des patients traumatisés sévères subissent une immunodépression post-traumatique, certains patients ont une récupération immunologique très rapide qui les protège des complications, même en l'absence d'intervention thérapeutique.

Tests globaux de la réponse immunitaire post-traumatique

Les premières descriptions de l'immunodépression post-traumatique concernaient des tests globaux de l'immunité. L'apparition d'une anergie tuberculique transitoire a par exemple été l'une des premières observations cliniques de ce concept [14]. L'étude de la réponse granulomateuse après stimulation *in vitro* des cellules sanguines circulantes est utile car elle permet de tester les fonctions et les coordinations de presque toutes les familles de leucocytes (à l'exception des polynucléaires) sans a priori sur une population spécifique. Nous avons ainsi rapporté une profonde altération de la réponse inflammatoire granulomateuse chez des patients cérébrolésés, avec une profonde diminution de la formation de foamy-macrophages (qui sont probablement des monocytes hyperactivés), et un appauvrissement des granulomes en innate-like lymphocytes (Natural Killer et $\gamma\delta$) [15].

Altérations des capacités de production de cytokines

La déactivation leucocytaire se caractérise par une baisse de la production de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor*, TNF- α , IL-8 notamment) lors de la stimulation *in vitro* de leucocytes circulants, le plus souvent par de l'endotoxine. De nombreux auteurs ont ainsi montré que les monocytes issus de patients traumatisés ou de modèles murins de traumatisme produisent moins de cytokines pro-inflammatoires en réponse à une stimulation *ex vivo* par l'endotoxine, en comparaison à des monocytes issus de volontaires sains ou de souris contrôles [16]. Le traumatisme est également responsable d'un déséquilibre entre la capacité de production de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6) qui est effondrée et celles des médiateurs anti-inflammatoires (IL-10), qui semble préservée [17]. Cette hyporéactivité des leucocytes circulants joue probablement un rôle majeur dans l'augmentation de la susceptibilité à l'infection observée après traumatisme. Dans un modèle murin d'immunodépression post-brûlure, la mortalité d'une infection péritonéale réalisée après une brûlure a été corrélée à la diminution des capacités de production de cytokines par les PBMCs [18]. Dans ce même modèle, une injection d'IL-12 permettait de ramener la mortalité de la péritonite après brûlure au niveau de la péritonite sans brûlure préalable. Chez des patients polytraumatisés, la baisse de production de l'IL-12 par les monocytes sanguins après stimulation *ex vivo* par LPS a été corrélée à la survenue ultérieure d'infections

nosocomiales [19]. La diminution des capacités de production de cytokines apparaît donc comme l'une des principales caractéristiques de l'immunodépression post-traumatique.

Altérations des capacités de présentation de l'antigène

La diminution des capacités de présentation de l'antigène par les CPA, principalement les monocytes et les cellules dendritiques, est également une caractéristique majeure de l'immunodépression post-traumatique.

L'expression membranaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II est un marqueur des capacités de présentation de l'antigène fréquemment utilisé pour étudier les états d'immunodépression liée aux soins critiques. Une diminution de l'expression membranaire du CMH de classe II (HLA-DR chez l'homme) sur les monocytes circulants a été décrite dès les premiers jours suivant un traumatisme [20]. L'absence de normalisation rapide du niveau membranaire de CMH de classe II sur les monocytes circulants a été associée à la survenue de complications infectieuses après un traumatisme. Si la diminution de l'expression membranaire de CMH de classe II sur les monocytes circulants a été constamment corrélée à la survenue d'infections nosocomiales chez les patients de réanimation, c'est probablement en raison du rôle central de la présentation d'antigène par les CPA lors du déroulement complet de la réponse immunitaire.

L'expression membranaire du CMH-II n'est toutefois pas suffisante pour s'assurer du recrutement lymphocytaire lors de la présentation antigénique par les CPA. En effet, l'induction d'une prolifération lymphocytaire nécessite que la présentation antigénique sur les molécules de CMH-II soit associée à des molécules de co-stimulation exprimées par les CPA, principalement les molécules HLA-B7 telles que le CD80 et le CD86 [21]. La présentation d'antigène sur le CMH-II sans ces molécules de co-stimulation induit l'anergie ou l'apoptose des lymphocytes T. Une diminution de l'expression membranaire de CD86 sur les monocytes circulants a été corrélée à la durée d'hospitalisation et à la mortalité des patients de réanimation présentant un SRIS [22].

L'immunodépression post-traumatique semble donc s'accompagner d'une dysfonction globale du système de présentation antigénique, avec une baisse du CMH-II et des molécules de co-stimulation. Les mécanismes responsables de cette baisse de capacité de présentation de l'antigène sont encore incomplètement élucidés à l'heure actuelle, mais deux principales hypothèses peuvent être formulées : 1) soit le traumatisme induit une résistance à la maturation des CPA [23] ; 2) soit le traumatisme accélère la destruction des CPA matures et on assiste donc à l'accumulation de CPA immatures [24].

Épuisement des lymphocytes T

La dernière caractéristique de l'immunodépression post-traumatique ressemble au phénomène d'épuisement lymphocytaire T (lymphocyte exhaustion). Celui-ci se caractérise par l'apparition progressive d'altérations fonctionnelles des cellules T pouvant aboutir à une diminution du nombre de cellules circulantes ou dans les organes lymphoïdes. Ce phénomène a principalement été décrit au cours des infections virales chroniques ou en cancérologie. Les principaux facteurs de cet épuisement sont la durée et l'amplitude de la présentation antigénique aux lymphocytes, les taux de cytokines immunosuppressives (TGF- β , IL-10), les niveaux d'expression des molécules de co-stimulation (PD-1, CD69, CD127) et les lymphocytes CD4 helper [25]. Ce phénomène a été retrouvé dans le sang et dans les organes lymphoïdes de patients en choc septique hospitalisés en réanimation [26]. Les patients traumatisés développent également une lymphopénie qui touche les T cytotoxiques et les lymphocytes NK et NKT. L'absence de normalisation des taux sanguins de lymphocytes est d'ailleurs un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients polytraumatisés [27]. La diminution du nombre de lymphocytes disponibles pour induire une réponse immunitaire efficace semble donc également participer à la susceptibilité post-traumatique aux infections. L'épuisement lymphocytaire est un phénomène spécifique, circonscrit aux lymphocytes effecteurs. En effet, l'amplification de l'activité des lymphocytes T régulateurs (CD4^{POS}CD25^{POS}) semble participer à l'épuisement post-traumatique des lymphocytes T de type Th1 (cytotoxiques) [28].

Traitement de l'immunodépression post-traumatique

Différents traitements immunomodulateurs visant à prévenir les infections post-traumatiques ont été évalués chez l'homme. Basées sur la physiopathologie de la réponse immunitaire post-traumatique, deux stratégies thérapeutiques ont été proposées : 1) limiter l'amplitude du SRIS et du CARS (hydrocortisone) ; 2) corriger le défaut de présentation des antigènes et/ou la baisse de production de cytokines (facteurs de croissance, cytokines, agonistes induisant la maturation des CPA).

Limiter l'amplitude du SRIS et du CARS : l'hydrocortisone

L'amplitude du SRIS est corrélée à celle du CARS et donc à la profondeur de l'immunodépression post-traumatique [29]. L'idée de limiter la durée et l'amplitude du SRIS est donc

séduisante pour améliorer le devenir des patients traumatisés hospitalisés en réanimation.

L'hydrocortisone présente les prérequis nécessaires pour tester cette hypothèse [30]. En effet, les glucocorticoïdes endogènes sont bien capables de diminuer l'intensité du SRIS et, d'un point de vue physiopathologique, ils stimulent la démargination, l'opsonisation et la diapédèse des polynucléaires, ainsi que la migration des cellules dendritiques activées vers les organes lymphoïdes (étape essentielle de la présentation antigénique) [31,32]. L'hydrocortisone limite également la destruction post-traumatique des cellules dendritiques par des lymphocytes *natural killers* producteurs d'IL-10, ce qui pourrait préserver les capacités de présentation antigénique au cours d'une infection [24]. Dans un essai clinique contre placebo chez des patients en choc septique, l'hydrocortisone a bien diminué les taux sanguins des principaux médiateurs du SRIS (IL-6, IL-8) et du CARS (TNF receptor, IL-10), tout en augmentant les taux sanguins d'IL-12 et les capacités de phagocytose des monocytes [33]. En pratique clinique, un traitement par hydrocortisone pourrait diminuer la mortalité des patients en choc septique [34]. Toutes ces données, même si elles sont principalement issues de contextes infectieux et non traumatiques, suggèrent que le cortisol endogène et son substitut chimique (l'hydrocortisone) ont des effets immunostimulants au cours des stress cellulaires aigus.

Nous avons démontré dans deux essais cliniques multicentriques, menés en double aveugle contre placebo qu'un traitement par hydrocortisone pourrait diminuer le taux de pneumonies nosocomiales [35] et la durée de recours à la ventilation mécanique [36] chez des patients traumatisés. Ces études ont confirmé qu'un traitement habituellement perçu comme immunosuppresseur lorsqu'il est utilisé à l'état basal, pourrait avoir des propriétés immunostimulantes en contexte inflammatoire. Différentes hypothèses pourraient permettre d'expliquer ces effets de l'hydrocortisone : une restauration des capacités de maturation des CPA par inhibition de l'IL-10, une baisse de la destruction des CPA matures par inhibition des cellules régulatrices ou une modulation par les médiateurs de l'inflammation de la signalisation intracellulaire des glucocorticoïdes [37,38].

Restaurer les capacités de présentation de l'antigène et/ou de productions de cytokines

Parmi les traitements visant à restaurer l'homéostasie immunitaire, les glucans, l'IFN- γ et le *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) sont les traitements les plus prometteurs pour améliorer la mortalité et diminuer les défaillances d'organe [39].

Les glucans sont un composant de la paroi interne du *Saccharomyces cerevisiae* reconnus par la famille des *C-type lectin receptors*. Ils induisent l'activation du facteur de

transcription nucléaire *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) par une voie spécifique (CARD9-Bcl-10-MALT-1 dépendante) et permettent aux cellules dendritiques de produire différentes cytokines essentielles pour la réponse anti-infectieuse : l'IL-2 (prolifération lymphocytaire) et l'IL-12 (activation lymphocytaire). Chez les patients traumatisés, les glucans stimulent l'hématopoïèse, ce qui pourrait permettre de générer de nouvelles cellules immunitaires matures. Dans un essai clinique de faible effectif, un traitement préventif par β 1-3 polyglucose (appartenant à la famille des glucans) a diminué l'incidence des infections nosocomiales et la mortalité des polytraumatisés traités [40]. Ce résultat n'a jamais été confirmé par une étude de grande ampleur. Les glucans ne sont donc pas recommandés en pratique clinique.

L'IFN- γ est un puissant activateur monocytaire connu depuis plusieurs décennies. Il renforce leur capacité de présentation antigénique, notamment en augmentant l'expression membranaire de CMH de classe II et des molécules de co-stimulation. Dans différents modèles d'immunodépression post-critique aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, l'IFN- γ a restauré la réactivité des monocytes au LPS. Chez des volontaires sains exposés à une injection de LPS, qui reproduit le phénotype de l'immunodépression post-critique, l'IFN- γ a diminué l'immunoparalyse, aussi bien en termes de capacité de production de cytokines que de capacités de présentation de l'antigène [41]. Dans deux séries de patients septiques présentant une déactivation monocytaire, un traitement par IFN- γ a permis la restauration de la réactivité au LPS, a augmenté l'expression membranaire de CMH de classe II et a été associé à une résolution du sepsis [42,43]. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation d'IFN- γ chez des patients traumatisés et des problèmes de tolérance (*sepsis like syndrome*) en interdisent l'utilisation chez les patients traumatisés crâniens.

Le GM-CSF est un facteur de croissance avec de puissants effets immunostimulateurs. Le GM-CSF augmente la survie, la prolifération, la différenciation, la phagocytose et la bactéricidie des monocytes et des neutrophiles. *In vitro*, le GM-CSF augmente à la fois la réactivité au LPS et l'expression membranaire de CMH de classe II de monocytes circulants issus de patients traumatisés. *In vivo*, le GM-CSF prévient la déactivation monocytaire des patients septiques et diminue la durée de ventilation mécanique [44]. Les données restent actuellement insuffisantes pour recommander l'usage de GM-CSF chez les patients traumatisés.

Ces traitements ne sont pas recommandés actuellement, principalement parce que les études en traumatologie sont anciennes, souvent monocentriques, de qualité méthodologique médiocre ou en raison de problèmes de tolérance. Le principal intérêt de ces études est de fournir la preuve du concept qu'un traitement immunomodulateur peut être efficace dans le contexte de l'immunodépression post-traumatique.

Conclusion

Au total, la libération post-traumatique de DAMP au décours d'un traumatisme active une réponse immunitaire avec le développement précoce d'un SRIS et d'un CARS, dont les excès (d'amplitude ou de durée) ou les déséquilibres sont associés à l'immunodépression post-traumatique. Il convient de noter qu'avec les progrès de la réanimation au cours des 20 dernières années, la majorité des patients survit à la phase de SRIS initiale et subissent les conséquences d'une immunodépression prolongée responsable de la morbidité tardive, infectieuse notamment. L'évaluation clinique de nouveaux traitements immunostimulants, fondés sur les données physiopathologiques et un monitoring biologique, devrait permettre dans le futur de bouleverser le devenir des patients traumatisés.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3:e442
- Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, et al (2008) Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *J Trauma* 64:854–62
- Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, et al (2014) Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 42:1–8
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al (2005) Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci* 6:775–86
- Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E (2012) Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology* 117:411–6
- Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K (2014) Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 60:64–75
- Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464:104–7
- Wilson NS, Behrens GM, Lundie RJ, et al (2006) Systemic activation of dendritic cells by Toll-like receptor ligands or malaria infection impairs cross-presentation and antiviral immunity. *Nat Immunol* 7:165–72
- Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, et al (2001) Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J Trauma* 50:817–20
- Woiciechowsky C, Schöning B, Cobanov J, et al (2002) Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma* 52:339–45
- Bornstein SR, Chrousos GP (1999) Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1729–36

12. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332:1351–62
13. Jamieson AM, Yu S, Annicelli CH, Medzhitov R (2010) Influenza virus-induced glucocorticoids compromise innate host defense against a secondary bacterial infection. *Cell Host Microbe* 7:103–14
14. Imhoff M, Gahr RH, Hoffmann P (1990) Delayed cutaneous hypersensitivity after multiple injury and severe burn. *Ann Ital Chir* 61:525–8
15. Deknuydt F, Roquilly A, Cinotti R, et al (2013) An in vitro model of mycobacterial granuloma to investigate the immune response in brain-injured patients. *Crit Care Med* 41:245–54
16. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al (2000) NF- κ B Expression in Mononuclear Cells of Patients with Sepsis Resembles That Observed in Lipopolysaccharide Tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1877–83
17. 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
18. Göebel A, Kavanagh E, Lyons A, et al (2000) Injury induces deficient interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy after injury restores resistance to infection. *Ann Surg* 231:253–61
19. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, et al (2003) Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med* 31:1722–9
20. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, et al (2010) Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Crit Care* 14:R208
21. Segura E, Villadangos JA (2009) Antigen presentation by dendritic cells in vivo. *Curr Opin Immunol* 21:105–10
22. Wolk K, Höflich C, Zuckermann-Becker H, et al (2007) Reduced monocyte CD86 expression in postinflammatory immunodeficiency. *Crit Care Med* 35:458–67
23. Wolk K, Döcke WD, Baehr von V, et al (2000) Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood* 96:218–23
24. Roquilly A, Broquet A, Jacqueline C, et al (2014) Hydrocortisone Prevents Immunosuppression by Interleukin-10+ Natural Killer Cells After Trauma-Hemorrhage. *Crit Care Med* 42:e752–61
25. Yi JS, Cox MA, Zajac AJ (2010) T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology* 129:474–81
26. Boomer JS, To K, Chang KC, et al (2011) Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 306:2594–605
27. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, et al (2012) Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care* 16:R12
28. Ni Choileain N, MacConmara M, Zang Y, et al (2006) Enhanced regulatory T cell activity is an element of the host response to injury. *J Immunol* 176:225–36
29. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al (2011) A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 208:2581–90
30. Burchard K (2001) A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the “eucorticoïd” state. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 51:800–14
31. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 20:125–63
32. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, et al (2008) Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 34:344–9
33. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al (2003) Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:512–20
34. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301:2362–75
35. Asehounne K, Seguin P, Allary J, et al (2014) Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2:706–16
36. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al (2011) Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 305:1201–9
37. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, et al (2010) Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood* 116:3389–97
38. Kajino K, Nakamura I, Bamba H, et al (2007) Involvement of IL-10 in exhaustion of myeloid dendritic cells and rescue by CD40 stimulation. *Immunology* 120:28–37
39. Spruijt NE, Visser T, Leenen LP (2010) A systematic review of randomized controlled trials exploring the effect of immunomodulative interventions on infection, organ failure, and mortality in trauma patients. *Crit Care. BioMed Central Ltd* 14:R150
40. de Felipe Júnior J, da Rocha e Silva Júnior M, Maciel FM, et al (1993) Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). *Surg Gynecol Obstet* 177:383–8
41. Leentjens J, Kox M, Koch RM, et al (2012) Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 186:838–45
42. Lukaszewicz AC, Griénay M, Resche-Rigon M, et al (2009) Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Critical Care Medicine* 37:2746–52
43. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, et al (1997) Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 3:678–81
44. 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