

MISE AU POINT / UPDATE

RÉANIMATEUR·RICE ADULTE / INTENSIVIST

Les bases de la réponse immunitaire innée pour le réanimateur

Basics of innate immune response for the intensivist

Laure Stiel^{1,2*} • Mathieu Blot^{2,3,4}

Reçu le 26 septembre 2023 ; accepté le 30 janvier 2024.

© SRLF 2024.

Résumé

De nombreux états critiques, qu'ils soient d'origine infectieuse ou non, s'associent à une réponse inflammatoire aiguë. L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre l'agression, et est caractérisée par la mise en jeu rapide d'un vaste et complexe réseau de communication. Une activation excessive et dérégulée de l'immunité innée joue un rôle central dans la survenue des dysfonctions d'organes qui conduisent les patients en réanimation et participe à la survenue d'une morbi-mortalité précoce. Elle contribue aussi à la survenue de dysfonctions immunitaires et facilite la survenue d'infections secondaires, responsables d'une morbi-mortalité plus tardive. Cette revue a pour but d'expliquer la physiopathologie de cette réponse immunitaire innée et les déterminants qui peuvent conduire à sa dérégulation. Ainsi, si l'immunomodulation est une piste prometteuse dans de nombreuses pathologies critiques, cette revue rappelle la complexité à identifier les meilleures cibles thérapeutiques, imposant de mieux appréhender l'hétérogénéité des réponses, selon le type d'agression, les caractéristiques de l'hôte et le moment de la prise en charge. Aussi, une meilleure compréhension des voies de régulation de la réponse immunitaire innée a permis de développer certains concepts comme l'immunothrombose et l'immunométabolisme, qui pourraient aboutir au développement de nouvelles thérapeutiques capables de restaurer l'homéostasie au cours des états d'agression aiguë.

Mots-clés : immunité innée, réanimation, états critiques, inflammation

Abstract

Many critical states, whether infectious or not, are associated with an acute inflammatory response. Innate immunity is the first line of defense against aggression, and is characterized by the rapid activation of a vast and complex communications network. Excessive, dysregulated activation of innate immunity plays a central role in the development of organ dysfunctions that lead to patients being admitted to intensive care, and in early morbi-mortality. It also plays a key role in immune dysfunctions, facilitating secondary infections and long-term morbi-mortality. The aim of this review is to explain the pathophysiology of this innate immune response in various situations encountered in intensive care, the determinants that can lead to its deregulation, and the regulatory pathways involved. While immunomodulation is a promising avenue of treatment for many critical diseases, this review highlights the complexity of finding the best therapeutic targets, and the need to better understand the heterogeneity of responses, depending on the type of aggression, host characteristics and timing of treatment. A better understanding of the regulatory pathways of this response has led to the development of concepts such as immunothrombosis and immunometabolism, which could lead to the development of new therapeutics capable of restoring homeostasis during states of acute aggression.

Keywords: innate immunity, intensive care unit, critical state, inflammation

*Mathieu Blot

Département d'infectiologie, CHU, Dijon

✉ mathieu.blot@chu-dijon.fr

La liste complète des affiliations des auteurs est disponible à la fin de l'article.



Introduction

La mortalité des patients admis en réanimation est élevée, atteignant 20 % [1], voire plus de 40 % en cas de choc septique [2]. La plupart des pathologies critiques s'associent à une activation de la réponse immunitaire innée. Le système immunitaire participe au maintien de l'intégrité de l'organisme et constitue cette première ligne de défense contre les microorganismes et les dommages tissulaires d'origine diverse (post-infectieuse, ischémie-reperfusion, dysimmunitaire, nécrose, traumatique, chimique...).

Au cours des trente dernières années, des avancées majeures ont permis de mieux appréhender la réponse de l'hôte et les interactions complexes face aux pathogènes ou en réponse à des molécules de Danger. Ainsi, le sepsis a été redéfini comme une dysfonction d'organes menaçant le pronostic vital secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte à l'infection [3]. Dans d'autres modèles d'activation immunitaire, tels que le polytraumatisme ou l'ischémie-reperfusion, la réponse inappropriée de l'hôte pourrait aussi participer aux dysfonctions cellulaires conduisant aux défaillances d'organes. Ainsi, la modulation de la réponse immunitaire innée est investiguée dans la quasi-totalité des pathologies.

Cette revue a pour but de résumer les déterminants et les conséquences de la réponse immunitaire innée au cours des états critiques, de présenter quelques avancées majeures dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, et les pistes thérapeutiques qui en découlent.

Les effecteurs de la réponse immunitaire innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense et comprend trois mécanismes de défense : physique, chimique et biologique. Elle est capable de reconnaître de nombreuses molécules caractéristiques d'un large spectre de micro-organismes (facteurs de virulence, certains appelés toxines). Elle reconnaît aussi des molécules d'origine intracellulaire libérées à l'occasion de dommages cellulaires (alarmines). Cette reconnaissance déclenche une cascade de signalisation cellulaire, puis les réponses immunitaires acquises. Son activation est très rapide, car elle ne dépend pas l'expansion clonale lymphocytaire. Dans la majorité des cas, elle permet de répondre à ses objectifs de défense antimicrobienne, de réparation tissulaire et d'adaptation au stress face à de nombreuses agressions [4]. Dans un nombre très limité des cas, elle peut se révéler insuffisante ou inadaptée, ce qui est observé dans les états critiques.

Les principales fonctions de l'immunité innée sont :

1. de constituer une barrière physique ou chimique face aux micro-organismes,

Abréviations

- **CARS** : *compensatory anti-inflammatory response syndrome*
- **CAR-T** : *Chimeric Antigenic Receptor -T*
- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **CRS** : syndrome de relargage cytokinique
- **CXCL** : *chemokine (C-X-C motif) ligand*
- **DAMPs** : *Danger associated molecular patterns*
- **ECMO** : *extra-corporal membrane oxygenation*
- **fMLP** : *N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine*
- **G-CSF** : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*
- **GM-CSF** : *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*
- **HLA-DR** : *Human Leukocyte Antigen DR*
- **HMGB1** : *high mobility group box 1*
- **HSP** : *Heat-Shock Protein*
- **IFN** : interféron
- **IL** : interleukine
- **LPS** : lipopolysaccharide
- **MAP** : *Mitogen-activated protein*
- **MyD88** : *myeloid differentiation primary response 88*
- **NETs** : *Neutrophil extracellular Traps*
- **NF-κB** : *nuclear factor-kappa B*
- **NLR** : *Nod-like receptor*
- **PAMPs** : *Pathogen Associated Molecular Patterns*
- **PNN** : polynucléaires neutrophiles
- **PRR** : *pattern recognition receptor*
- **ROS** : *Reactive Oxygen Species*
- **SHU** : Syndrome Hémolytique et Urémique
- **SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique
- **STING** : *Stimulator of Interferon Genes*
- **TLR** : *Toll Like Receptor*
- **TNF** : *Tumor Necrosis Factor*
- **TREM-1** : *Triggering receptor expressed on myeloid cells*

2. de reconnaître et éliminer les corps étrangers qui ont réussi à pénétrer,
3. et d'activer les processus de réparation tissulaire. Elle permettra aussi l'activation de l'immunité adaptative.

Les barrières épithéliales : ligne de défense externe

Les couches épithéliales de la peau et des tractus gastro-intestinal, respiratoire, urogénital forment une barrière physique face aux agressions infectieuses, mécaniques ou chimiques. La présence de micro-organismes est tolérée en certains sites (voies aériennes supérieures, tube digestif...). Ces microbiotes, leur abondance et leur diversité participent au développement de l'immunité muqueuse et systémique.

Chaque barrière épithéliale est recouverte d'un mucus constitué notamment de glycoprotéines aux fonctions protectrices. Les cellules épithéliales sont aussi capables

de sécréter des peptides anti-microbiens (défensines, cathélicidines...) et des cytokines inflammatoires [5].

La reconnaissance des signaux de Danger : ligne de défense interne

Dès 1994, Polly Matzinger s'appuie sur la théorie du Danger de Charles Janeway pour remettre en question la théorie du « soi » et du « non-soi ». Elle la dépasse en proposant que le système immunitaire peut réagir à l'émission de « signaux de danger » pouvant aussi bien provenir d'agents microbiens que de nos propres cellules endommagées, au cours des phénomènes de mort non programmés [6, 7].

Les signaux de Danger associés aux agents pathogènes

Les cellules de l'immunité innée expriment une grande diversité de récepteurs innés appelés PRR (*pattern recognition receptor*), qui agissent comme des sentinelles et reconnaissent une large variété de signaux de Danger, dont ceux exprimés par les pathogènes, appelés PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) [7, 8] (Figure 1). Pour exemple, les monocytes expriment les récepteurs *Toll like* (TLR)-4 qui permettent la reconnaissance du lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Les récepteurs intracellulaires TLR-3 et TLR-7 reconnaissent l'ARN viral afin de déclencher la transcription des interférons de type 1 (Figure 1). La protéine STING (*Stimulator of Interferon Genes*) au niveau du réticulum

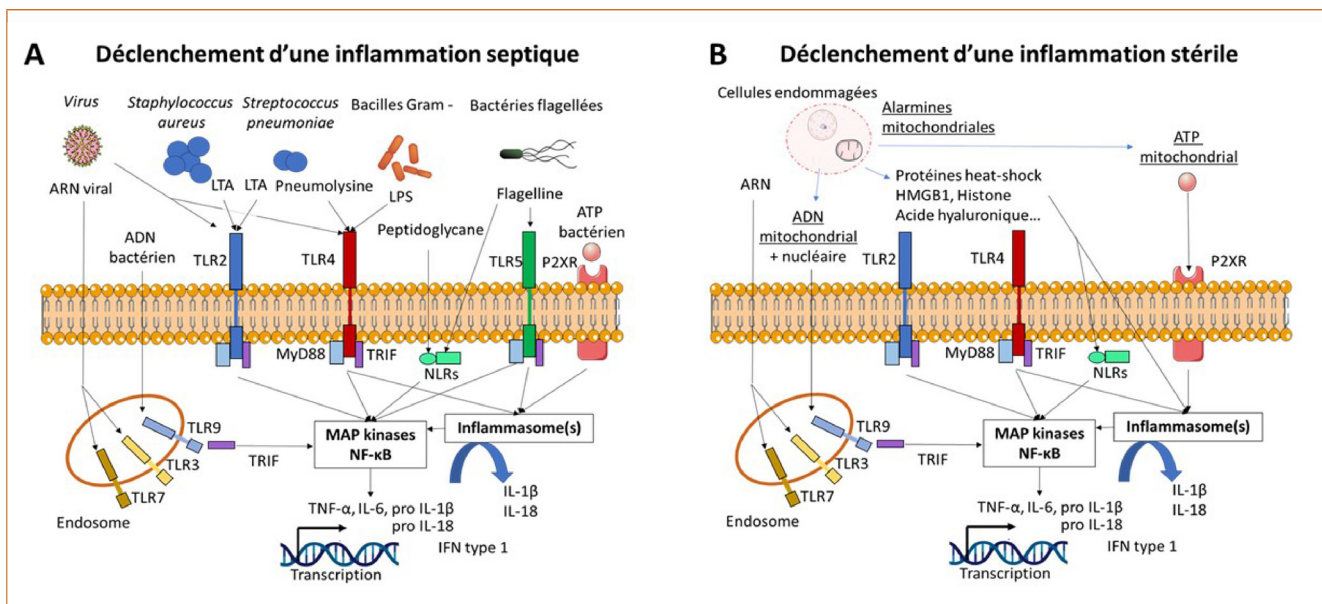


FIGURE 1 - Similitudes entre les réponses immunitaires innées septiques et stériles

Exemples de déclenchement d'une réponse immunitaire innée lors d'une agression infectieuse (A), par reconnaissance des PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) par les PRRs (*pathogens recognition receptors*) à la surface cellulaire (ex : TLR2,4,5) ou endosomaux (TLR3,7,9).

En l'absence de toute présence microbienne (B), des dommages cellulaires sont à l'origine de la libération extracellulaire de DAMPs (*Damage associated molecular pattern*) activant les mêmes PRRs. Les PRRs déclenche une cascade de signalisation cellulaire, impliquant les adaptateurs MyD88 et TRIF et l'activation des facteurs de transcription NF- κ B ou MAP kinases, aboutissant à l'activation de la transcription de gènes codant pour des protéines de l'inflammation.

En parallèle, les PRRs activent l'inflammasome permettant la maturation de certaines molécules (ex : pro-IL1 β en IL-1 β). Chaque TLR a une spécificité d'action, certains activant la sécrétion de molécules telles que l'IL-6 ou le TNF (ex : TLR2,4 reconnaissant les facteurs de virulence bactériens), d'autre les interférons de type 1 (TLR3,7 reconnaissant l'ARN viral). Parmi les DAMPs, les alarmines mitochondriales rappellent l'origine commune avec les bactéries, puisque l'ADN mitochondrial a une structure très proche de l'ADN bactérien, et reconnu par TLR-9. L'ATP mitochondrial, tout comme l'ATP bactérien active l'inflammasome NLRP3.

CD14 : cluster de differentiation 1 ; IFN : interferon ; IL : interleukine ; LPS : lipopolysaccharide ; LTA : acide lipoteichoïque ; MAP : Mitogen-activated protein ; MyD88 : myeloid differentiation primary response 88 ; NLRs : Nod-like receptors ; TLR : toll like receptor ; TRIF : Toll/IL-1R domain-containing adaptor-inducing IFN- β .

endoplasmique, est activée en présence d'ADN cytosolique et active la production d'interférons de type I. L'activation de ces récepteurs et de protéines adaptatrices (MyD88 pour *myeloid differentiation primary response*, TRIF pour *Toll/IL-1R domain-containing adaptor-inducing IFN- β*), entraîne une cascade de signalisation cellulaire impliquant les voies NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) ou MAP (*Mitogen-activated protein*) kinases aboutissant dans le noyau au signal permettant l'expression de cytokines et de molécules antimicrobiennes.

Il existe de nombreux autres récepteurs, tels que NLR (*Nod-like receptor*) reconnaissant le peptidoglycane bactérien, TREM-1 à la surface des cellules myéloïdes, le récepteur du mannose, les récepteurs scavenger et les récepteurs de la superfamille des immunoglobulines et des lectines [8].

Les signaux de Danger associés aux dommages

Les tissus ont aussi acquis la capacité d'envoyer des signaux de détresse lorsqu'ils sont agressés. Les dommages cellulaires libèrent des DAMPs (*Damage associated*

molecular patterns), molécules d'origine intracellulaire reconnues comme des signaux de Danger, lorsqu'elles deviennent extracellulaires. Il s'agit de protéines intracytoplasmiques (*high mobility group box 1* (HMGB1), protéines du choc thermique (HSP), protéines S100), mais aussi des molécules mitochondriales (ADN, ATP, fMLP (*N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine*)) ou nucléaires, capables d'activer une réponse inflammatoire dite « stérile » (Figure 1) [7, 8]. Les situations à l'origine de ces dommages sont nombreuses et d'intensité variables, allant de la brûlure, de la simple plaie au polytraumatisme, à l'ischémie-reperfusion, et à la pancréatite nécrosante. Toutes ces pathologies peuvent mimer de véritables tableaux infectieux.

Réponse inflammatoire : les effecteurs et leurs fonctions

La réponse de l'organisme à l'infection est décrite par les signaux cardinaux de l'inflammation (rougeur, tumeur, chaleur, douleur et perte de fonction) [9]. Ce phénotype traduit des modifications biologiques dans les tissus

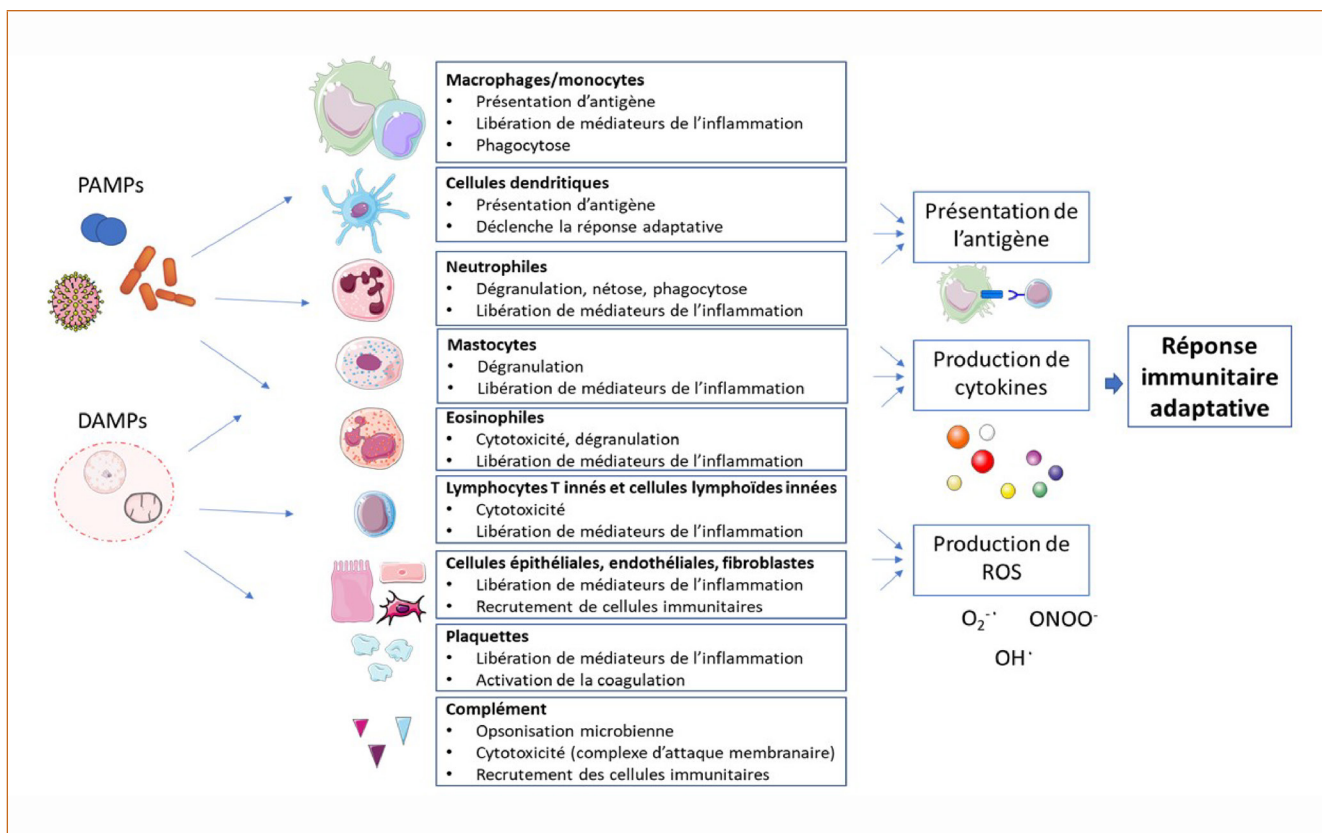


FIGURE 2 - Effecteurs de la réponse immunitaire innée

DAMPs : *damage associated molecular patterns* ; NK : *natural killer* ; PAMPs : *pathogen associated molecular patterns* ; ROS : *Reactive oxygen species*.

agressés impliquant de nombreux acteurs cellulaires (**Figure 2**), dont l'activation est initiée par la reconnaissance des PAMPs et/ou DAMPs, et produisant une large variété de médiateurs inflammatoires [7, 10].

Acteurs cellulaires

L'ensemble des leucocytes mais aussi certaines cellules non hématopoïétiques sont capables de reconnaître les signaux de Danger, et de produire des cytokines (**Figure 2**). Certaines cellules sont résidentes, au niveau du tissu agressé, telles que les cellules épithéliales/parenchymateuses ou les macrophages, et constituent la première ligne de reconnaissance. Les macrophages, dérivés de la transformation du monocyte ou d'origine embryonnaire, résident dans les tissus. Si leur principale fonction est la phagocytose, tout comme les cellules dendritiques, ils expriment le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, permettant la présentation d'antigène nécessaire à l'activation de l'immunité adaptative (activation des lymphocytes T...).

Certains lymphocytes dits innés, sont capables de s'activer rapidement sans présentation de l'antigène par le CMH, après reconnaissance d'un large éventail de signaux de Danger ou cytokines. Il s'agit des lymphocytes T innés (gamma delta, NKT (*Natural Killer T*), MAIT (*Mucosal-Associated Invariant T*)), et des cellules lymphoïdes innées (ILCs pour *innate lymphoid cells*). Les ILCs sont un groupe hétérogène de lymphocytes qui résident principalement dans les tissus et muqueuses. Les ILC1 et les cellules NK exercent des actions cytotoxiques (granzyme, perforines) et sont capables de lyser les cellules infectées, et de produire des cytokines effectrices telles que l'IFN- γ lors d'infections virales ou bactériennes intracellulaires. Les ILC3 produisent de l'interleukine (IL)-17 et IL-22 au cours d'infections bactériennes extra-cellulaires ou fongiques [11].

Les mastocytes résident dans les tissus conjonctifs. Ils expriment des récepteurs de surface dont les PRRs capables de reconnaître de nombreux produits microbiens, et des récepteurs du fragment Fc reconnaissant les complexes IgE/allergènes, induisant une dégranulation mastocytaire. Responsables des réactions d'hypersensibilité immédiate au cours des allergies, ils participent aussi à la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), ce qui permet son relargage très rapide [12].

D'autres cellules sont recrutées sur le site de l'agression afin d'exercer leurs fonctions, amplifiant la réponse inflammatoire locale. Les polynucléaires neutrophiles (PNN), sont comme l'ensemble des cellules hématopoïétiques produits dans la moelle osseuse. Ils peuvent être produits en grand quantité et disponibles immédiatement en cas d'agression aiguë, comme le traduit les différentes formes immatures visibles sur une

numération formule sanguine (on parle de granulopoïèse d'urgence). Ils ont une très courte durée de vie et doivent être générés en permanence en réponse à la sécrétion de cytokines/facteur de croissance myéloïdes tels que le *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) ou le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) [13]. Au cours de leur maturation ils vont constituer des granules intracellulaires remplis de protéines pro-inflammatoires. Ils migrent jusqu'au tissu agressé par chimiotactisme, grâce à un gradient de concentration de chimiokines (dont l'IL-8), et sont capturés au niveau du site inflammatoire par des intégrines endothéliales (dont ICAM-1, VCAM-1) et migrent dans le tissu par diapédèse avant de relarguer leur contenu (protéases, radicaux libres oxygénés (ROS pour *Reactive Oxygen Species*), peptides antimicrobiens tels que les défensines et cathélicidines). Ils sont aussi capables de NETose, processus impliquant la fusion du matériel nucléaire et cytoplasmique avant relargage extracellulaire sous forme de NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), un filet constitué d'ADN (nucléaire ou mitochondrial), d'histones et d'enzymes jouant un rôle de piège antimicrobien. Les NETs sont aussi impliqués dans l'activation inflammatoire et de la coagulation [14, 15].

Cascade de signalisation et production de cytokines

L'activation des PRRs aboutit à l'activation de facteurs de transcription, tel que le NF- κ B, entraînant l'activation transcriptionnelle de gènes codants pour des médiateurs chimiques de l'inflammation. Parmi elles, les cytokines, dont les interleukines, les interférons (IFN-alpha, bêta, ou gamma), les chimiokines et les métabokines.

La reconnaissance de certains signaux inflammatoires d'origine bactérienne (LPS), virale ou non infectieux (acide urique), peut activer l'assemblage d'un complexe protéique appelé inflammasome, permettant la maturation de certaines cytokines (pro-IL β et -18 en IL-1 β et IL-18).

Une même cytokine peut être produite par différentes cellules et un même type cellulaire peut sécréter un large éventail de cytokines. Les cytokines participent à l'activation cellulaire, initient les phénomènes de phagocytose, le relargage de ROS, et activent le complément. Par exemple, l'IL-6 est produite par les monocytes/macrophages, les lymphocytes, les cellules dendritiques, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales. Elle agit en se liant à son récepteur présent à la surface de nombreuses cellules effectrices, activant la voie des Janus kinases (JAK) et des voies de signalisation, dont la principale STAT (*signal transducers and activators of transcription*) qui régule la survie et la prolifération cellulaire. L'IL-6 contrôle ainsi la différenciation des monocytes en macrophages, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en particulier en sous-populations Th1 et Th17. Elle active aussi à dis-

tance au niveau du foie la production de nombreuses protéines de la phase aiguë de l'inflammation dont la protéine C-réactive, l'haptoglobine, le complément, la ferritine et des facteurs de coagulation [16, 17]. L'IL-8 est aussi une chimiokine majeure sécrétée par les cellules épithéliales et hématopoïétiques, qui recrute sur le site de l'agression les PNN et monocytes.

Si une même cytokine peut exercer plusieurs fonctions, sur plusieurs cellules cibles, il existe une redondance d'action entre cytokines, soit parce qu'elles activent leurs récepteurs spécifiques qui activent les mêmes voies (exemple : l'IL-2 et l'INF- γ activent la différenciation lymphocytaire Th1), soit parce qu'elles sont reconnues par un récepteur commun (exemple : IL-12 et IL-23 se lient à l'IL-12R β 1 qui induit la voie STAT4). Il existe aussi des synergies, la sécrétion simultanée de TNF et d'INF- γ induit une expression plus importante des mêmes gènes pro-inflammatoires que l'effet de chaque cytokine isolément. À l'inverse, il existe des antagonismes, l'IL-10 inhibant la production d'IL-6 et d'INF- γ [18].

Les cytokines se lient rapidement à leur récepteurs transmembranaires ou solubles. Leur détection plasmatique est donc transitoire (demi-vie de 30 minutes à quelques heures selon les cytokines), ce qui impose d'interpréter leur taux circulant en fonction du moment du prélèvement.

La libération continue de cytokines, amplifiée par l'activation simultanée de plusieurs PRRs, contribue aussi à la reprogrammation des cellules immunitaires vers un phénotype pro-inflammatoire, créant une boucle d'auto-amplification [10, 19].

Dérivés réactifs de l'oxygène (ROS)

Les ROS, tels que le peroxyde d'hydrogène et l'hypochlorite, participent à la réponse innée. Ils sont produits en grande partie par les mitochondries de nombreux types cellulaires, et les PNN représentent la principale source. Ils permettent l'élimination précoce des micro-organismes extracellulaires par leur pouvoir oxydatif toxique. En revanche, ce stress oxydatif peut dépasser les moyens de défenses antioxydantes des cellules conduisant à des dysfonctions cellulaires, voire à la mort cellulaire [20]. Ils représentent ainsi un déterminant majeur des dysfonctions d'organes au cours des états critiques.

Complément

Le système du complément joue un rôle capital dans la défense antimicrobienne et dans l'homéostasie. Il peut être activé selon trois voies, classique, des lectines ou alterne, qui convergent pour activer la protéine C3 et la formation du complexe d'attaque membranaire à l'origine de la lyse des pathogènes ou encore l'activation de certaines cellules de l'hôte. Les fragments produits par l'activation du complément, appelés anaphylatoxines

(C3a C5a) sont capables de déclencher la dégranulation des cellules endothéliales, des mastocytes ou des phagocytes à l'origine d'une réaction inflammatoire locale, voire systémique. Une déficience de certaines protéines du complément peut aboutir à une susceptibilité aux infections, en particulier méningococciques. Une activation incontrôlée est observée dans certaines pathologies comme le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, par mutation au niveau des protéines régulatrices entraînant des lésions endothéliales à l'origine de dysfonctions d'organes [21].

Les médiateurs lipidiques

De nombreux médiateurs lipidiques sont des molécules de signalisation immunitaire. Les eicosanoïdes comprenant les leucotriènes et les prostanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines), sont principalement synthétisés par les leucocytes et agissent comme des cytokines pro-inflammatoires. D'autres acides gras, dérivés des acides gras polyinsaturés (lipoxines, résolvines, protectines, marésines) jouent au contraire des fonctions anti-inflammatoires en inhibant la production des cytokines inflammatoires et la migration cellulaire, participant ainsi à la résolution de l'état inflammatoire [22].

Mort cellulaire inflammatoire

La nécrose secondaire à l'agression initiale ou aux conséquences de la réponse immunitaire entraîne le relargage de DAMPs pro-inflammatoires. La pyroptose est une autre forme de mort cellulaire déclenchée par l'activation de l'inflammasome et de la caspase 1, qui contribue à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-18) [23].

Un réseau complexe d'interactions finement régulé

Alors qu'une réponse inflammatoire innée contrôlée est essentielle pour l'élimination des pathogènes et le maintien de l'homéostasie tissulaire, une inflammation dérégulée peut conduire à des complications, pouvant contribuer à la morbi-mortalité aiguë ou tardive. Il est ainsi important de mettre en lumière la complexité de ce véritable réseau de communication et les déterminants de sa fine régulation (immuno-régulation) qui contribuent à la résolution des altérations immunitaires et plus largement à l'homéostasie biologique (mécanismes de résilience) [24].

Réseau complexe d'interactions

Certains auteurs parlent d'une organisation du système immunitaire inné en réseau social [25], illustrant la grande diversité des acteurs cellulaires, moléculaires, organes et leurs nombreuses interactions permettant une collaboration complexe. Cette organisation en réseau permet :

- **Une importante capacité d'échanges** via des contacts inter-cellulaires directs ou à distance (communication paracrine) impliquant non seulement les cellules immunitaires mais aussi d'autres systèmes. Les organes à distance jouent aussi un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire via des communications bidirectionnelles. Le foie produit plus de 200 protéines de la phase inflammatoire aiguë, telle la protéine C-réactive [16]. Le système neuroendocrine active de nombreuses hormones immunomodulatrices dont l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'acétylcholine, la norépinephrine mais aussi les voies efférentes sympathiques et parasympathiques, la stimulation vague ayant un effet immunosuppresseur [26].
- **Une réactivité de la réponse immune via des boucles d'auto-amplification et une spatialisation de la réponse.** Certains acteurs de la réponse immunitaire innée sont constitutifs et immédiatement activés lors de la détection de signaux de danger, ils ne permettent pas d'amplifier la réponse. D'autres sont inductibles, comme les systèmes des PRRs et des couples récepteurs/antigènes, uniquement activés en présence de stimuli, mais permettant d'amplifier et d'entretenir la réponse immunitaire, via l'activation des différentes voies de signalisation cellulaire, telles que NF- κ B [27]. Pour exemple, la stimulation du macrophage par le LPS induit la production de TNF et d'IL-1 β qui agissent sur les cellules voisines qui sécrètent à leur tour du TNF et de l'IL-1 β , induisant une boucle de sécrétion de chémokines, jusqu'à ce que la réponse soit suffisante pour attirer suffisamment de leucocytes sur le site de l'agression. De plus, la réponse de l'hôte conduit à des dommages cellulaires/tissulaires à l'origine du relargage de DAMPs, amplifiant la réponse immunitaire initiale. Enfin, en contexte critique, plusieurs agressions (infectieuses, traumatiques, ischémiques...) peuvent s'associer ou se succéder et contribuent à entretenir la stimulation des PRRs par les DAMPs relargués ou les PAMPs à l'occasion d'infections secondaires [28]. Enfin, l'activation de l'immunité innée permettra de déclencher la réponse immunitaire adaptative [29].
- **Des redondances et des complémentarités d'action entre les effecteurs.** Comme pour les cytokines et les PRRs, il existe aussi des redondances d'action entre certaines cellules immunitaires. Les ILC1 et NK réagissent à une stimulation virale ou aux pathogènes intracellulaires, activant une immunité de type 1 (à l'instar des lymphocytes Th1), les ILC2 réagissent aux allergènes pour déclencher une immunité de type 2 (à l'instar des lymphocytes Th2) [11]. Les redondances des acteurs de l'immunité innée expliquent la rareté des déficits immunitaires primitifs, contrairement à l'immunité adaptative [30].

Une régulation à plusieurs niveaux : mécanismes de résilience

Des mécanismes de rétro-inhibition : réponses anti-inflammatoires

La réponse inflammatoire (SRIS pour syndrome de réponse inflammatoire systémique) s'associe à une réponse anti-inflammatoire compensatrice appelée CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) tout aussi intense [31, 32] et qui va contribuer à faciliter la résolution de l'inflammation (**Figure 3**).

Il existe des altérations quantitatives sous l'effet de stimuli pro-apoptotiques et des altérations fonctionnelles des cellules immunitaires innées. On parle d'anergie cellulaire ou de tolérance immunitaire qui témoigne de l'absence ou du faible niveau de réaction inflammatoire face à un antigène, par défaut d'activation et/ou de prolifération. Si cette tolérance a principalement été décrite pour les lymphocytes T (phénotype T « exténué »), elle concerne aussi les cellules myéloïdes qui surexpriment des molécules inhibitrices des checkpoints comme *Programmed Death-1* (PD1), ou encore *Signal-regulatory proteins (SIRP)- α* , diminuant leurs capacités de chimiotactisme, de phagocytose et de *burst oxydatif* (phénotype myéloïde « exténué »). Il existe aussi une désactivation monocyttaire dont le marqueur le plus caractéristique est la diminution de l'expression membranaire d'HLA-DR (*human leukocyte antigen DR*), s'associant à une incapacité à sécréter des cytokines telles que le TNF, après une deuxième stimulation par le LPS (phénomène de tolérance à l'endotoxine).

L'environnement inflammatoire et hypoxique altère aussi le processus normal de différenciation des lignées immunitaires d'origine lymphoïde et myéloïde. Parmi les cellules myéloïdes immatures générées, certaines exercent des propriétés immunosuppressives, comme les cellules myéloïdes suppressives [32–34]. L'expansion des cellules T-régulatrices (T-reg) inhibe les cellules T effectrices et maintenant un état d'auto-tolérance, mais inhibe aussi les neutrophiles et les monocytes [33].

Les cellules lymphoïdes et myéloïdes sécrètent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- β , aux multiples fonctions immunosuppressives, favorisant entre autres la transition de macrophages pro-inflammatoires vers un phénotype anti-inflammatoire. D'autres cytokines anti-inflammatoires sont aussi sécrétées (*IL-1 receptor-antagonist*, IL-4, IL-6, IL-11, IL-13, IL-25, IL-35, IL-37). Il existe aussi de nombreux régulateurs inductibles négatifs des voies de signalisation, incluant les protéines SOCS (*suppressor of cytokine signaling*), les régulateurs négatifs des voies JAK-STAT, la protéase A20, un régulateur négatif du facteur de transcription NF- κ B [17]. L'expression du CD39, une

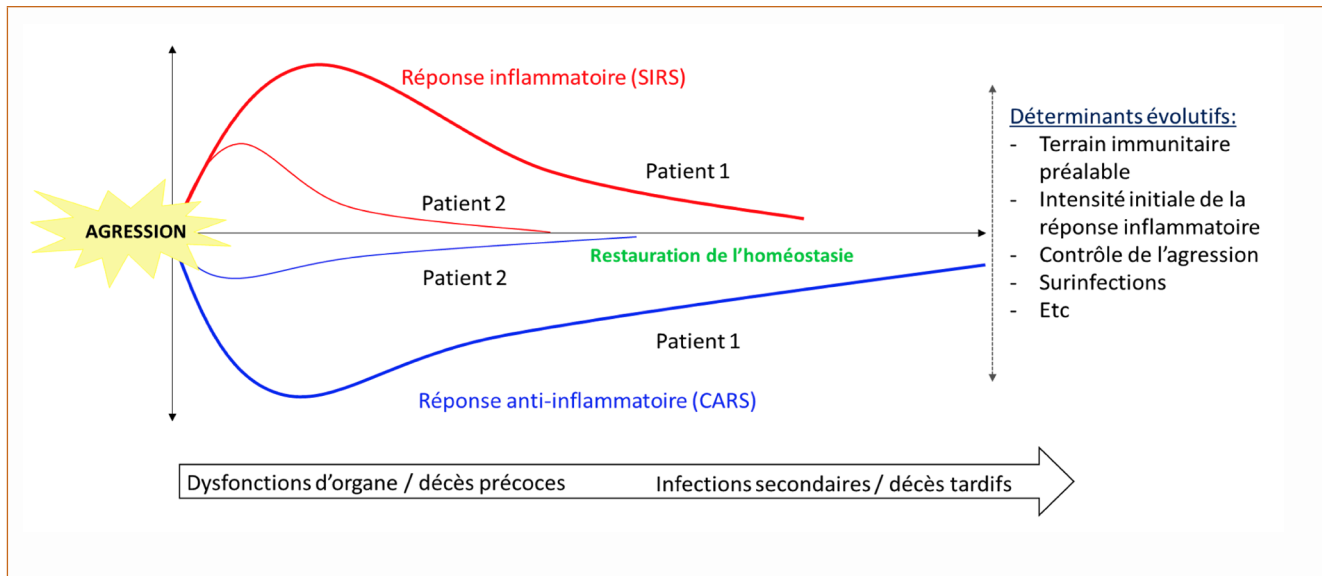


FIGURE 3 - SIRS et CARS

Les états d'agression aiguë sont caractérisés par une réponse immune inflammatoire ou SIRS (en rouge) et anti-inflammatoire ou CARS (en bleu). Ces 2 réponses ne s'opposent pas mais s'associent chez un même patient, l'intensité de la réponse inflammatoire déterminant celle de la réponse anti-inflammatoire.

Les décès à la phase précoce (jusqu'au troisième jour) sont principalement secondaires à la réponse inflammatoire intense responsable d'un choc vasoplégique et d'une défaillance multiviscérale. Les dysfonctions immunitaires peuvent persister plusieurs semaines chez les patients qui survivent et être responsables d'une susceptibilité accrue aux infections et à l'origine d'une morbi-mortalité plus tardive.

CARS : compensatory anti-inflammatory response syndrome ; SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique.

ATPase, dégrade l'ATP circulant, et limitant l'activation de l'inflammasome.

À leur tour, les macrophages de phénotype anti-inflammatoire sécrètent des lipoxines, résolvines, marésines et protectines, médiateurs lipidiques qui amplifient encore le signal anti-inflammatoire sur l'ensemble des effecteurs pro-inflammatoires [4, 22].

Les organes à distance jouent aussi un rôle, comme le système neuro-endocrine via la sécrétion d'acétylcholine et de norepinephrine [35].

Contrairement aux idées reçues, SIRS et CARS ne se succèdent pas, mais sont concomitants chez un même patient. À la prise en charge initiale d'une pneumopathie grave, il existe à la fois des niveaux élevés d'interleukines pro-inflammatoires, et des signes d'immunoparalysie comme une tolérance à l'endotoxine des monocytes circulants [36, 37].

Le CARS est indispensable à la résolution de l'inflammation, et la restauration de l'homéostasie. Comme pour la réponse inflammatoire, c'est son intensité et sa persistance qui peuvent s'avérer délétères dans les situations critiques.

Mort cellulaire programmée/régulée

L'apoptose joue un rôle clef pour maintenir l'homéostasie. L'apoptose des cellules immunitaires entraîne une diminution de leurs fonctions. Elle permet aussi le contrôle d'infections, en particulier en activant la mort des cellules épithéliales infectées par des virus. Les cellules en apoptose sont ensuite éliminées par la phagocytose des macrophages (aussi appelé efferocytose) [23, 33]. Au cours des agressions, l'apoptose affecte différemment les cellules immunitaires, les lymphocytes ayant une apoptose accélérée contribuant à une lymphopénie, et les PNN pouvant avoir une apoptose retardée, facilitant leur accumulation [38].

Régulation (post-)transcriptionnelle et métabolique

• Régulation épigénétique

Au cours d'une agression, l'initiation de la réponse immunitaire et son amplitude dépendent de la capacité des cellules immunitaires à exprimer certains gènes et à produire les médiateurs de l'inflammation. Cette activité transcriptionnelle (expression des gènes des molécules inflammatoires) et post-transcriptionnelle (modification

des protéines produites) est régulée par l'épigénétique, impliquant : les ARN non codants, la méthylation de l'ADN ou des histones, la désacétylation des protéines (**Figure 4**) [39].

• **Régulation métabolique**

L'immunométabolisme tend à comprendre comment le métabolisme des cellules immunitaires contrôle leurs fonctions (**Figure 4**). L'activation, la croissance et la prolifération des cellules immunitaires est très sensible à leur environnement (substrats énergétiques, oxygène, stress oxydatif...), pouvant contrôler la réponse immune à l'agression (i.e., polarisation inflammatoire ou anti-inflammatoire). On parle de reprogrammation métabolique, impliquant la glycolyse, le cycle de Krebs, la synthèse et l'oxydation des acides gras, le métabolisme des acides aminés. Par exemple, les macrophages inflammatoires utilisent des voies métaboliques favorisant la prolifération cellulaire et la production de cytokines, telles que

la glycolyse ou la synthèse des acides gras. À l'inverse, les macrophages dits « anti-inflammatoires » utilisent des voies métaboliques qui inhibent les signaux inflammatoires et sont associées à des fonctions suppressives, telles que le cycle de Krebs et l'oxydation des acides gras [33, 40].

L'activation de l'autophagie, mécanisme de dégradation lysosomale, contribue aussi à limiter l'activation de l'inflammasome, de NF-κB et la production de ROS mitochondriaux [24].

Dérégulation de la réponse immunitaire innée dans les états critiques

Pour la majorité des « humains », la réponse de l'hôte face à une agression est adaptée, et permet la clairance microbienne, la réparation tissulaire et l'adaptation au stress, sans même devoir recourir aux soins [4, 33]. Elle

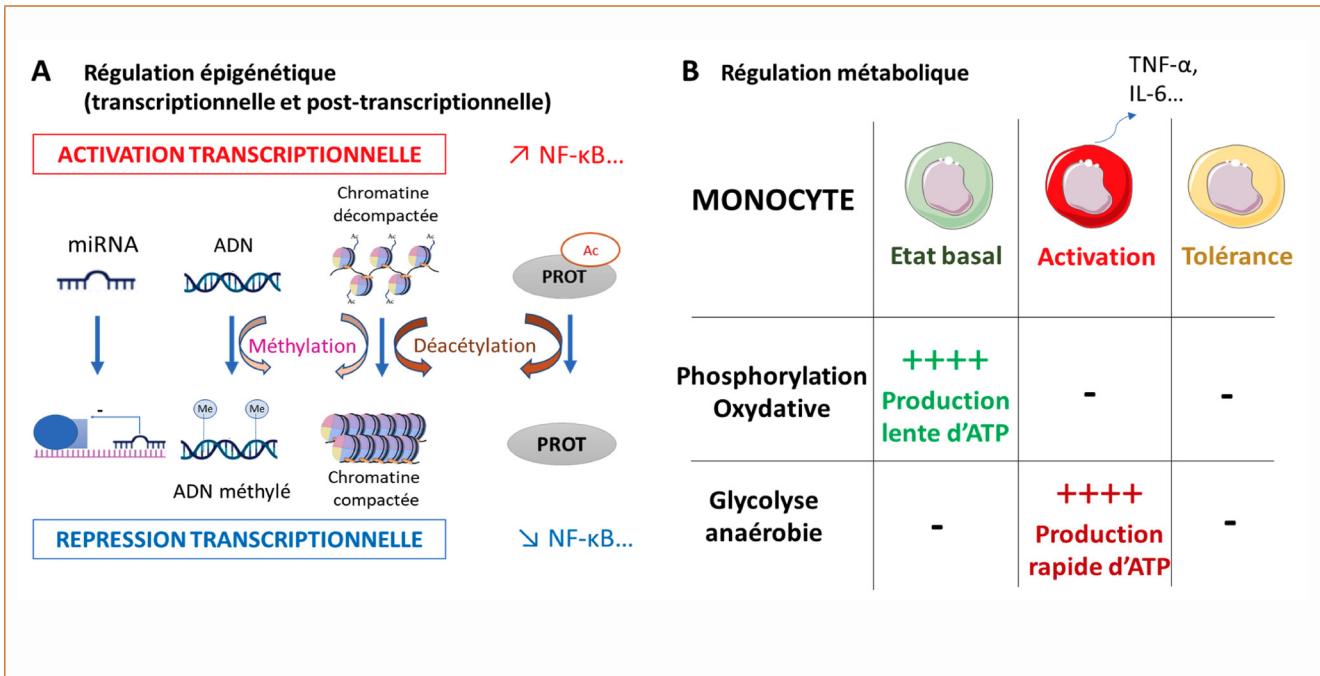


FIGURE 4 - Régulation de la réponse immunitaire innée

Régulation épigénétique transcriptionnelle et post transcriptionnelle (A) et métabolique (exemple de la régulation monocyttaire au cours du sepsis) (B).

À la phase initiale, l'effet Warburg est observé au niveau des cellules immunitaires en situation d'aérobiose, avec un switch du métabolisme de la phosphorylation oxydative à faible glycolyse, vers une glycolyse accrue et une fermentation lactique pour produire très rapidement l'ATP nécessaire à l'activation cellulaire.

À une phase plus tardive, la glycolyse est down-réglée, avec pour conséquence une diminution de la production d'ATP et une diminution des fonctions cellulaires (phase d'immunotolérance avec incapacité des monocytes à produire des cytokines inflammatoires en réponse à une seconde agression infectieuse ou non infectieuse).

ATP : adenosine triphosphate ; miRNA : microARN ; NF-κβ : nuclear factor-kappa B.

est limitée en intensité et en durée, ainsi n'engendrant pas de dommages cellulaires et tissulaires pouvant compromettre la fonction des organes et le devenir [19]. Au cours des états critiques, cette réponse peut être dérégulée, et compromettre le fonctionnement cellulaire induisant des dysfonctions d'organes et immunitaires. Certains déterminants peuvent contribuer à cette dérégulation.

Déterminants de la dérégulation immunitaire

Facteurs liés à l'hôte

De nombreux facteurs liés à l'hôte, dont l'âge, le sexe, les caractéristiques génétiques, métaboliques et hormonales régulent la qualité de la réponse immunitaire innée, et constituent un déterminisme à la survenue d'une réponse immunitaire jugée dérégulée [41]. C'est le cas au cours des déficit immunitaires ou chez les patients âgés du fait de l'immunosénescence et de l'inflammation exacerbée qui lui est associée (concept d'« *inflammaging* ») [41, 42]. Au cours de la COVID-19, l'âge élevé est associé à une plus grande activation inflammatoire, endothéliale et de la coagulation [43]. La grande majorité des comorbidités s'associent aussi à des altérations immunitaires innées. La réponse inflammatoire et en particulier neutrophilique est dérégulée au cours du diabète non contrôlé, de la cirrhose ou de l'obésité, états comorbides prévalents en soins critiques [42].

L'altération immunitaire peut être locale, pulmonaire au cours des pathologies respiratoires chroniques, s'associant à des défauts des fonctions macrophagiques et épithéliales. Nos microbiotes pourraient jouer un rôle clef en produisant des métabolites capables de réguler la différenciation monocyte/macrophage. La dysbiose pourrait aussi faciliter une altération de la perméabilité digestive et la translocation de pathogènes dans la circulation systémique, entraînant une endotoxémie, et amplifiant ainsi la réponse inflammatoire par la reconnaissance par TLR4 de certains PAMPs tels que le LPS des entérobactéries [44–46].

Intensité de l'agression

Si le type d'agression conditionne la nature de la réponse immunitaire innée, sa sévérité conditionne aussi son intensité. Au cours des infections, la taille de l'inoculum microbien conditionne l'intensité de la réponse inflammatoire et anti-inflammatoire, et peut conduire en cas d'inoculum très élevé à dépasser les capacités de défense, et entraînant des conséquences délétères sur le fonctionnement cellulaire et des organes.

Une immunité innée entraînée

La connaissance de l'immunité mémoire s'est longtemps résumée à l'immunité adaptative (lymphocytes B et T),

mais elle concerne aussi l'immunité innée. Une première agression entraîne des modifications épigénétiques des cellules immunitaires innées, qui concourent à les « entraîner », afin de leur permettre de s'adapter plus rapidement et efficacement en cas de nouvelle agression, par une réponse non spécifique. C'est le concept de « *trained immunity* » ou immunité mémoire innée. Des monocytes dérivés de cellules souches hématopoïétiques préalablement entraînés par une stimulation au β -glucan ou par le BCG, ont par exemple des capacités de migration, de différenciation en macrophage et des fonctions effectrices accrues, en comparaison à des monocytes issus de cellules non entraînés [47, 48].

Conséquences de cette dérégulation immunitaire

Les travaux sur la réponse immunitaire innée ont initialement été tournés sur la compréhension des mécanismes anti-microbiens. Il est désormais démontré que l'activation immunitaire innée participe aux défaillances d'organes et immunitaires.

Dysfonctions multi-organes

Au cours des agressions sévères, la réponse pro-inflammatoire et le stress oxydatif sont associés au développement de dysfonctions multi-organes et à une mortalité précoce. Si la physiopathologie des dysfonctions d'organes est multifactorielle, impliquant l'hypoxie générée par les dysfonction circulatoires, l'environnement pro-inflammatoire et oxydatif génèrent des altérations quantitatives et fonctionnelles mitochondriales impactant la bioénergétique cellulaire, en limitant la production d'ATP. Cette phase d'« hibernation cellulaire » est transitoire, et protégerait la cellule de la mort face au stress oxydatif [49].

Immunothrombose : une collaboration entre immunité et coagulation, pour le meilleur et pour le pire

Les états inflammatoires aigus s'accompagnent d'une activation de la coagulation et de thromboses pouvant s'associer à la morbi-mortalité. La collaboration moléculaire et cellulaire de l'immunité innée et de l'hémostase/coagulation est appelée « immunothrombose ». C'est un mécanisme de défense antimicrobien dans les états septiques permettant de contenir l'infection et de limiter la dissémination microbienne hématogène, mais causant des dommages tissulaires [50].

Au niveau cellulaire, l'immunothrombose implique les plaquettes, les neutrophiles, les monocytes et macrophages ainsi que les cellules endothéliales qui acquièrent un phénotype pro-coagulant et anti-fibrinolytique. Certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et le TNF, l'activation de la voie NF- κ B, ainsi que du complément

induisent l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales, initiateur de l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation. Les NETs relargués par les PNNs forment une vaste surface pro-coagulante en recrutant le facteur XII, et en induisant l'adhésion et l'activation plaquettaire. Les PNN et les monocytes émettent des microvésicules riches en facteur tissulaire [14, 15].

La communication entre réponse innée et coagulation est bidirectionnelle, les phénomènes prothrombotiques induisant des dommages cellulaires eux même responsables d'une amplification de la stimulation immunitaire. Lorsqu'elle échappe aux mécanismes de régulation, la dérégulation de l'immunothrombose peut évoluer vers une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD), observée au cours d'états pathologiques très différents : obstétricaux, traumatiques, septiques...

Immunodépression secondaire

Dans la majorité des cas, cette réponse anti-inflammatoire compensatrice associée au CARS et observée au cours des différentes agressions infectieuses ou non infectieuses, et quelqu'en soit l'intensité, est bénéfique. Elle participe à la résilience à l'agression, permettant de réguler la résolution de la réponse inflammatoire et le retour à l'homéostasie tissulaire. Elle peut se révéler délétère si elle s'avère trop soutenue et persistante. De nombreux travaux tendent à montrer l'association entre les altérations immunitaires quantitatives et qualitatives, et une augmentation de la susceptibilité à développer des infections secondaires virales (exemple : réactivations de virus herpes), bactériennes voire fongiques dont certaines pouvant être considérées comme de véritables infections opportunistes (exemple : aspergillose pulmonaire invasive dans la suite d'un SDRA lié à la grippe) [35]. Il a été ainsi montré chez des patients admis en soins critiques pour un sepsis, un trauma ou une chirurgie, que la faible expression monocyttaire d'HLA-DR, et l'augmentation des neutrophiles immatures circulants et des concentrations d'IL-10 prédisent la survenue d'infections secondaires et la mortalité [51]. Il a aussi été montré au cours du sepsis, que les patients développant des infections secondaires, étaient ceux qui avaient dès l'admission la plus forte réponse pro-inflammatoire, activation endothéliale perte de l'intégrité vasculaire dans les premiers jours suivant l'admission [52]. Si les associations sont nombreuses, le lien de causalité entre ces événements infectieux secondaires et ces altérations immunitaires est néanmoins difficile à établir. Par ailleurs, certains travaux montrent que la survenue de ces événements infectieux ne contribueraient que modestement à la mortalité globale [53].

Exemple de modèles d'agressions

Agressions stériles et septiques partagent de nombreux points communs dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée, et ses conséquences, même si certaines particularités les distinguent.

Agression aiguë infectieuse

La dérégulation de la réponse de l'hôte est désormais au centre de la définition du sepsis [3]. Elle peut provenir d'une stimulation par divers PAMPs d'un même micro-organisme, de l'expression par certains pathogènes de certains facteurs de virulence permettant l'échappement du système immunitaire (défaut de phagocytose par les bactéries encapsulées, modèles des « superantigènes » entraînant une stimulation excessive des lymphocytes T, la production d'IFN- γ et une altération macrophagique facilitant la dissémination bactérienne [54] comme au cours du choc toxique staphylococcique). L'afflux massif des PNNs, sous l'effet du relargage de multiples chimiokines telles que l'IL-8, CXCL1, CXCL2, s'associe à des mécanismes qui facilitent la séquestration de ceux-ci au niveau de l'organe infecté, en particulier par une apoptose retardée, médiée par des signaux de survie tels que le G-CSF ou le GM-CSF [55]. Localement, l'activation neutrophilique amplifie cette réponse inflammatoire.

Il existe des particularités immunitaires selon les pathogènes (signatures immunitaires) qui découlent d'une reconnaissance de PAMPs différents activant des voies de signalisation cellulaires parfois différentes ou activées à des degrés différents (Figure 1). L'immunité antivirale est basée sur la production de cytokines dont les interférons de type 1 (IFN- α et - β) et l'activation NK. Les interférons déclenchent la transcription de gènes impliqués dans les fonctions cellulaires antivirales. On parle de signature interféron, décrite au cours de la COVID-19 [56], mais aussi dans certaines maladies auto-immunes. L'immunité antibactérienne déclenche l'activation des cellules phagocytaires, via celle du complément. Le LPS est reconnu par TLR4 à la surface des monocytes, induit leur activation et la production de cytokines inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6, IL-8). Ainsi, pour une même pathologie comme la pneumonie, il existe des signatures immunitaire différentes selon l'étiologie [57].

L'intensité de la réponse immunitaire, et sa qualité conditionnent le devenir clinique. Des états de « dérégulation » ou « réponse immunitaire inadaptée » peuvent traduire la présence d'un déficit immunitaire. Le syndrome d'activation macrophagique, peut être associé à certaines mutations et à un défaut d'activité cytolytique des lymphocytes incapables de contrôler la réplication virale, facilitant une activation incontrôlée des macrophages et la sécrétion de nombreuses cytokines

pro-inflammatoires ayant peu d'action sur la clairance microbienne mais responsables des dysfonctions d'organe [58].

Agression aiguë stérile : l'exemple du polytraumatisé

Si les principales causes de décès précoces du polytraumatisé sont les dommages cérébraux et l'hémorragie aiguë [59], de nombreux décès surviendront plus tardivement, en particulier suite à un syndrome de défaillance multi-organe ou un SDRA [60]. Ces complications sont secondaires à une cascade inflammatoire associée à une infiltration leucocytaire et notamment neutrophilique des différents organes. Dès les premières minutes qui suivent l'agression, la libération massive de DAMPs par les cellules endommagées (ex : alarmines mitochondriales), va conduire à l'activation de différentes voies de l'immunité (**Figure 1**). Elle se caractérise par une activation cellulaire immunitaire et endothéliale avec séquestration viscérale des PNNs notamment au niveau pulmonaire [60]. À l'instar du sepsis, les patients polytraumatisés sont susceptibles de développer des infections secondaires, en lien avec des dysfonctions immunitaires décrites au cours du sepsis [61].

Agression aiguë stérile : l'exemple de l'ischémie-reperfusion

De nombreuses pathologies, telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'arrêt cardiaque réanimé, la transplantation d'organes conduit à des phénomènes d'ischémie, suivis d'une reperfusion de l'organe. De nombreux travaux montrent que cette reperfusion active la cascade du complément provoquant le chimiotactisme et l'activation neutrophilique. L'afflux brutal d'oxygène après déprivation, entraîne une production accrue de ROS mitochondriaux par les cellules résidentes de l'organe atteint (en particulier les macrophages), puis par les neutrophiles qui affluent sur le site, entraînant des dysfonctions cellulaires, et des dommages tissulaires à l'origine de la libération de DAMPs.

L'ischémie-reperfusion entraîne l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales, majorant la séquestration locale des neutrophiles et amplifiant la réponse inflammatoire [62].

Agression aiguë stérile : l'exemple du syndrome de relargage cytokinique (CRS)

Le réanimateur est concerné par ce syndrome lié à l'utilisation croissante des immunothérapies adoptives telles que les cellules CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor - T*). Lorsque les cellules CAR-T rencontrent leur cible, elles s'activent puis produisent des cytokines inflammatoires (IFN- γ , TNF, IL-2), qui à leur tour vont entraîner une activation des monocytes/macrophages, amplifiant encore plus la sécrétion de cytokines telles

que l'IL-6, l'IFN- γ , MCP-1, et s'associant à une élévation importante de la CRP et de la ferritine. Cette boucle d'amplification inflammatoire peut conduire à un état de vasoplégie et de détresse respiratoire [63].

Impact des thérapeutiques invasives sur la réponse immunitaire innée

En sus de la pathologie elle-même, les techniques utilisées en réanimation représentent une agression supplémentaire. Chaque cathéter ou sonde posée entraîne l'effraction des barrières épithéliales, premier acteur de l'immunité innée. La ventilation mécanique peut induire des dommages tissulaires pulmonaires responsables d'une inflammation stérile par volo et barotraumatisme à l'origine d'un relargage de DAMPs [64]. La pose d'une ECMO (*extra-corporal membrane oxygenation*), entraîne l'activation de la voie alterne du complément, responsable de la production de facteur XII activé et de l'activation pro-coagulante et -thrombotique avec sécrétion cytokinique et recrutement et activation neutrophilique entraînant de l'inflammation tissulaire et pouvant participer aux dysfonctions d'organes [65].

Appréhender l'immunité : quel intérêt pour le clinicien et les patients ?

Biomarqueurs immunitaires : intérêts, limites, perspectives.

La diversité des molécules impliquées dans la réponse immunitaire innée au cours des états critiques offre au clinicien de potentiels biomarqueurs pour compléter l'évaluation clinique. Ils peuvent aider à appréhender un mécanisme physiopathologique afin d'aider au diagnostic, guider l'initiation de traitements ou encore prédire le risque de décès ou la survenue d'une complication. Leur utilité clinique dépend de leur propension à guider une action immédiate. Si une grande proportion des biomarqueurs de l'immunité innée s'avère associée au pronostic de nombreux états critiques, leur utilité reste limitée.

Seuls quelques biomarqueurs directs ou indirects de l'immunité innée sont disponibles en routine, tels que la protéine C-réactive, le taux de leucocytes circulants, la ferritine. Leur intérêt en pratique clinique reste débattu, car leurs performances diagnostiques ou pronostiques sont médiocres. Ils peuvent néanmoins aiguiller le clinicien, dans certaines circonstances. Une leucopénie au cours d'un état septique grave peut témoigner d'une neutropénie préexistante et impose une antibiothérapie ciblant les bacilles à Gram négatifs, mais peut aussi témoigner d'une réaction toxinique

liée à *Staphylococcus aureus* sécréteur de toxine de Panton Valentine ou à Pneumocoque au cours d'une pneumopathie grave [66]. Une éosinophilie circulante peut aider au diagnostic d'une vascularite, d'une maladie hématologique ou médicamenteuse (DRESS pour *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et à la décision thérapeutique d'une corticothérapie, voire d'une thérapie anti-IL5, en cas d'atteinte d'organe qui lui est liée. Le taux de protéine C-réactive disponible en routine pourrait se substituer au taux d'IL-6, les deux protéines étant étroitement corrélées, afin de monitorer l'effet de thérapies anti-IL6.

Une revue de littérature a identifié 258 biomarqueurs associés au diagnostic de sepsis, parmi lesquels des interleukines, la proadrénoméduline, le suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor), le syndecan 1, des récepteurs immunitaires solubles, mais très peu ayant bénéficié d'une évaluation suffisante pour pouvoir les utiliser en pratique clinique [67].

Ces nombreux biomarqueurs immunitaires, dont les cytokines, peuvent être dosés par des tests simples (exemple : ELISA), mais leur usage est limité par des performances mal validées, un défaut de reproductibilité d'un laboratoire à l'autre, d'une technique à l'autre, et par la demi-vie très courte de ces molécules, qui rend l'interprétation complexe. Des outils multiplexes, permettant de doser plusieurs dizaines de protéines sur un même dosage, sont utilisés en recherche, et commencent à être disponibles en routine afin de doser des panels de cytokines (technologie Luminex combinant le principe de l'ELISA et de la cytométrie en flux). La mesure de biomarqueurs de dysfonction immunitaire, tels que l'expression d'HLA-DR à la surface des monocytes est possible par cytométrie en flux [68]. Des outils « *point of care* » au lit du patient sont aussi disponibles [69]. Ces nouveaux outils pourraient permettre de mieux caractériser les dysfonctions d'organes associées à la réponse inflammatoire [70] et l'immunodépression secondaire [34, 68], et pourraient aussi guider l'initiation d'immunothérapie. Il est néanmoins nécessaire de démontrer l'impact clinique de ces biomarqueurs avant d'implémenter leur utilisation.

Néanmoins, le résultat d'un biomarqueur ne peut le plus souvent pas être interprété isolément, et l'association de plusieurs biomarqueurs pourrait être plus informative. Ainsi, les approches omiques, par le dosage d'un large éventail de biomarqueurs et l'analyse non supervisée, ont permis des regroupements en endotypes de patients qui partagent des caractéristiques immunopathologiques et des pronostics différents. Pour exemple, au cours du sepsis ont été identifiés des endotypes SRS1 associé à un phénotype d'immunosuppression et SRS2 d'un phénotype hyperinflammatoire, SRS1 étant associé à une plus forte mortalité [33, 71, 72].

L'immunité comme cible thérapeutique

Les progrès réalisés dans la compréhension physiopathologique de plusieurs maladies, ont permis de développer des immunothérapies ciblées qui ont largement modifié le pronostic de certaines pathologies, notamment en oncologie ou au cours de maladies auto-immunes. Certains états pathologiques comme le syndrome de relargage cytokinique post CAR-T cells justifient parfois l'utilisation d'une corticothérapie ou d'anti-récepteurs de l'IL-6 qui s'associent à une réduction des symptômes associés au syndrome de relargage cytokinique, bien que n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation contrôlée. Au cours du syndrome d'activation macrophagique, une corticothérapie, voire l'utilisation de thérapie bloquant plus spécifiquement l'activation des macrophages (étoposide) est parfois justifiée.

L'immunothérapie apparaît aussi comme une stratégie adjuvante prometteuse au cours des infections sévères. Les objectifs sont multiples : réduire la réponse inflammatoire pour limiter les dysfonctions d'organes, ou au contraire stimuler une ou plusieurs voies immunitaires dans le but de limiter les conséquences infectieuses. Dès lors, cette question pose un véritable dilemme de savoir quelles altérations immunitaires doivent être ciblées.

La corticothérapie a été le plus largement étudiée et efficace dans différentes infections sévères, telles que les méningites aiguës bactériennes, ou tuberculeuses, la pneumocystose pulmonaire, la COVID-19 hypoxémiant [73], et plus récemment la pneumopathie aiguë communautaire grave [74]. Il est néanmoins probable que la corticothérapie ne bénéficie pas à tous les patients et que le timing d'initiation soit crucial, certains essais thérapeutiques au cours de la pneumopathie aiguë communautaire avec une initiation plus tardive, n'ayant pas révélé de bénéfice [75]. Au cours du choc septique, plusieurs essais ont en revanche démontré des effets délétères des corticoïdes, alors que de faibles doses d'hydrocortisone sont bénéfiques, sans que nous puissions affirmer si cet effet bénéfique est lié à une modulation immunitaire ou un effet hormonal substitutif permettant un sevrage plus rapide des vasopresseurs. Une stratégie individualisée à des phénotypes inflammatoires semble prometteuse.

D'autres stratégies plus ciblées bloquant les récepteurs des PAMPs et des DAMPs (anti-TLR-4...), ou des cytokines/chimiokines (anti-TNF, IL-1 β , IL-6...) ont été menées mais non concluantes. Des techniques de purification des médiateurs inflammatoires du sang par des membranes d'hémofiltration sont investiguées. Enfin, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes pourrait être associée à une faible réduction de la mortalité des patients septiques [76].

Face aux échecs des essais thérapeutiques basés sur des stratégies anti-inflammatoires au cours du sepsis, la description de plus en plus fine des dysfonctions immunitaires des patients septiques a conduit à envisager un changement de paradigme et l'investigation de thérapies immunostimulatrices. Parmi les thérapies candidates les plus avancées, plusieurs essais de phase I/II ont évalué l'effet de l'injection de molécules immunostimulatrices telles que le GM-CSF, l'IFN- γ , l'IL-7 ou IL-15, les anti-PD(L)1, le thymosin α [35]. Si la plupart de ces molécules démontrent l'effet biologique recherché, l'effet sur le devenir reste à démontrer. Les résultats des premiers essais sont néanmoins décevants. Chez des patients ventilés mécaniquement avec une insuffisance d'organe aiguë, le traitement par Interferon gamma-1b ne réduisait pas significativement l'incidence des pneumonies nosocomiales ou la mortalité, en comparaison au placebo, l'essai ayant été interrompu en raison de problèmes de sécurité liés au traitement [77].

Difficultés à trouver les meilleures cibles thérapeutiques : besoin d'une médecine de précision ?

Si la réponse immunitaire innée demeure une cible thérapeutique prometteuse, pas moins de 200 études ont été menées dans le sepsis/choc septique, sans démontrer de bénéfice sur la survie. Plusieurs explications peuvent être avancées.

La multitude des molécules impliquées dans la physiopathologie rend l'identification des meilleures cibles difficile. Le rôle de chaque molécule est parfois difficile à apprécier car associant à la fois des effets bénéfiques (clairance microbienne) et potentiellement délétères (sur le fonctionnement cellulaire). La réponse immunitaire est dynamique et difficile à résumer par une seule mesure.

La plupart des données repose sur des dosages sanguins, qui ne prennent pas en compte la compartimentalisation de la réponse immunitaire innée. Pour exemples, les PNN alvéolaires de patients en SDRA présentent un phénotype différent des PNN autologues circulants avec une plus grande résistance à l'apoptose [78]. Les monocytes alvéolaires expriment fortement l'HLA-DR, contrairement aux monocytes circulants [79]. Ainsi, une approche thérapeutique immunostimulante justifiée par une altération immunitaire circulante, s'avère inadaptée lorsque l'on considère le compartiment agressé. De plus, même si les phénotypes sont similaires, ils peuvent être régulés par des médiateurs différents [78].

Les effets bénéfiques de nombreux candidats thérapeutiques dans des modèles expérimentaux, en particulier murins, ne se sont pas confirmés dans les essais cliniques, remettant en question la pertinence de ces modèles.

L'hétérogénéité des patients (âge, comorbidités, statut immunitaire...), des micro-organismes, et du timing de prise en charge pourrait expliquer certains échecs, ou résultats discordants selon les études, comme en témoigne l'exemple des corticoïdes au cours de la pneumopathie aiguë communautaire grave [80]. Certaines analyses post-hoc d'essais thérapeutiques évaluant l'effet des corticoïdes, ont montré que ces derniers pourraient être délétères dans un sous-groupe de patients ayant un phénotype immunitaire particulier (endotype SRS2) [72], et suggèrent qu'une médecine personnalisée guidée par des biomarqueurs pourrait être bénéfique.

La première preuve de concept de cette stratégie vient d'un essai conduit au cours de la COVID-19, où le traitement par anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1, s'associait à un bénéfice sur la survie chez des patients ayant un taux de suPAR ≥ 6 ng/mL [81].

Ainsi, plusieurs essais sont actuellement menés avec une approche plus personnalisée, basée sur le résultat de biomarqueurs immunitaires pour décider de l'allocation vers une thérapie immunostimulatrice, ou immunosuppressive [82].

Conclusions

La vision de l'immunité innée a largement évolué ces trente dernières années et sa meilleure connaissance a débouché sur de nouvelles stratégies thérapeutiques. De nombreux essais évaluant des thérapies immunomodulatrices se sont aussi soldés par des échecs, et pourraient être expliqués par la grande hétérogénéité des réponses de l'hôte. Ainsi, le monitoring immunitaire, permettra de mieux appréhender cette hétérogénéité et de déboucher sur des progrès diagnostiques, pronostiques et possiblement thérapeutiques dans les années futures. La compréhension de l'immunométabolisme et l'immunothrombose ouvrent aussi de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ainsi la réponse immunitaire innée offre de belles perspectives pour le réanimateur.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

¹Service de réanimation médicale, Centre hospitalier, Mulhouse, France

²Centre de recherche INSERM LNC-UMR 1231, équipe Lipness Dijon, France

³Département d'infectiologie Centre hospitalier François Mitterrand CHU, Dijon, France

⁴INSERM, Université de Bourgogne CIC1432, module épidémiologie clinique, Dijon, France

Références

1. Capuzzo M, Volta CA, Tassinati T, et al (2014) Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Crit Care* 18:551. DOI : [10.1186/s13054-014-0551-8](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0551-8)
2. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, et al (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17:R65. DOI : [10.1186/cc12598](https://doi.org/10.1186/cc12598)
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. DOI : [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
4. Medzhitov R (2021) The spectrum of inflammatory responses. *Science* 374:1070–1075. DOI : [10.1126/science.abi5200](https://doi.org/10.1126/science.abi5200)
5. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ (2020) Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov* 19:311–332. DOI : [10.1038/s41573-019-0058-8](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8)
6. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 12:991–1045. DOI : [10.1146/annurev.iy.12.040194.005015](https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015)
7. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R (2020) DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 20:95–112. DOI : [10.1038/s41577-019-0215-7](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7)
8. Blander JM, Sander LE (2012) Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol* 12:215–225. DOI : [10.1038/nri3167](https://doi.org/10.1038/nri3167)
9. Rather LJ (1971) Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med* 47:303–322
10. Kumar S, Ingle H, Prasad DVR, Kumar H (2013) Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. *Crit Rev Microbiol* 39:229–246. DOI : [10.3109/1040841X.2012.706249](https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.706249)
11. Vivier E, Artis D, Colonna M, et al (2018) Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell* 174:1054–1066. DOI : [10.1016/j.cell.2018.07.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017)
12. Abraham SN, St John AL (2010) Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 10:440–452. DOI : [10.1038/nri2782](https://doi.org/10.1038/nri2782)
13. Manz MG, Boettcher S (2014) Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* 14:302–314. DOI : [10.1038/nri3660](https://doi.org/10.1038/nri3660)
14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532–1535. DOI : [10.1126/science.1092385](https://doi.org/10.1126/science.1092385)
15. Papayannopoulos V (2018) Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 18:134–147. DOI : [10.1038/nri.2017.105](https://doi.org/10.1038/nri.2017.105)
16. Mantovani A, Garlanda C (2023) Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med* 388:439–452. DOI : [10.1056/NEJMra2206346](https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346)
17. Clere-Jehl R, Mariotte A, Meziani F, et al (2020) JAK-STAT Targeting Offers Novel Therapeutic Opportunities in Sepsis. *Trends Mol Med* 26:987–1002. DOI : [10.1016/j.molmed.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.06.007)
18. Ozaki K, Leonard WJ (2002) Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem* 277:29355–29358. DOI : [10.1074/jbc.R200003200](https://doi.org/10.1074/jbc.R200003200)
19. Mogensen TH (2009) Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 22:240–273, Table of Contents. DOI : [10.1128/CMR.00046-08](https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08)
20. Forman HJ, Zhang H (2021) Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20:689–709. DOI : [10.1038/s41573-021-00233-1](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1)
21. Reis ES, Mastellos DC, Hajshengallis G, Lambris JD (2019) New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol* 19:503–516. DOI : [10.1038/s41577-019-0168-x](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0168-x)
22. Basil MC, Levy BD (2016) Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 16:51–67. DOI : [10.1038/nri.2015.4](https://doi.org/10.1038/nri.2015.4)
23. Yuan J, Ofengeim D (2023) A guide to cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. DOI : [10.1038/s41580-023-00689-6](https://doi.org/10.1038/s41580-023-00689-6)
24. Soares MP, Teixeira L, Moita LF (2017) Disease tolerance and immunity in host protection against infection. *Nat Rev Immunol* 17:83–96. DOI : [10.1038/nri.2016.136](https://doi.org/10.1038/nri.2016.136)
25. Bergthaler A, Menche J (2017) The immune system as a social network. *Nat Immunol* 18:481–482. DOI : [10.1038/ni.3727](https://doi.org/10.1038/ni.3727)
26. Schiller M, Ben-Shaanan TL, Rolls A (2021) Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol* 21:20–36. DOI : [10.1038/s41577-020-0387-1](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1)
27. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, Mogensen TH (2021) Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 21:137–150. DOI : [10.1038/s41577-020-0391-5](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0391-5)
28. Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders H-J (2014) Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol* 14:759–767. DOI : [10.1038/nri3743](https://doi.org/10.1038/nri3743)
29. Iwasaki A, Medzhitov R (2015) Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 16:343–353. DOI : [10.1038/ni.3123](https://doi.org/10.1038/ni.3123)
30. Fischer A, Rausell A (2018) What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol* 36:13–16. DOI : [10.1016/j.smim.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.001)
31. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24:1125–1128. DOI : [10.1097/00003246-199607000-00010](https://doi.org/10.1097/00003246-199607000-00010)
32. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13:862–874. DOI : [10.1038/nri3552](https://doi.org/10.1038/nri3552)
33. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG (2017) The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 17:407–420. DOI : [10.1038/nri.2017.36](https://doi.org/10.1038/nri.2017.36)
34. Venet F, Monneret G (2018) Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 14:121–137. DOI : [10.1038/nrneph.2017.165](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165)
35. Torres LK, Pickkers P, van der Poll T (2021) Sepsis-Induced Immunosuppression. *Annu Rev Physiol*. DOI : [10.1146/annurev-physiol-061121-040214](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-040214)
36. Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, et al (2020) Concurrent Immune Suppression and Hyperinflammation in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Front Immunol* 11:796. DOI : [10.3389/fimmu.2020.00796](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00796)
37. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloëz-Tayarani I, Fitting C (2001) Immundepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. *J Endotoxin Res* 7:85–93

38. Parlato M, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Philippart F, et al (2014) CD24-triggered caspase-dependent apoptosis via mitochondrial membrane depolarization and reactive oxygen species production of human neutrophils is impaired in sepsis. *J Immunol* 192:2449–2459. DOI : [10.4049/jimmunol.1301055](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301055)
39. Zhang Q, Cao X (2019) Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nat Rev Immunol* 19:417–432. DOI : [10.1038/s41577-019-0151-6](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0151-6)
40. Stienstra R, Netea-Maier RT, Riksen NP, et al (2017) Specific and Complex Reprogramming of Cellular Metabolism in Myeloid Cells during Innate Immune Responses. *Cell Metab* 26:142–156. DOI : [10.1016/j.cmet.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.001)
41. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR (2013) Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:875–887. DOI : [10.1038/nri3547](https://doi.org/10.1038/nri3547)
42. Nathan C (2022) Nonresolving inflammation redux. *Immunity* 55:592–605. DOI : [10.1016/j.immuni.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.016)
43. Michels EHA, Appelman B, de Brabander J, et al (2023) Age-related changes in plasma biomarkers and their association with mortality in COVID-19. *Eur Respir J* 2300011. DOI : [10.1183/13993003.00011-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.00011-2023)
44. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ (2021) The immunology of sepsis. *Immunity* 54:2450–2464. DOI : [10.1016/j.immuni.2021.10.012](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.012)
45. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G (2013) Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 13:321–335. DOI : [10.1038/nri3430](https://doi.org/10.1038/nri3430)
46. Corriero A, Gadaleta RM, Puntillo F, et al (2022) The central role of the gut in intensive care. *Crit Care* 26:379. DOI : [10.1186/s13054-022-04259-8](https://doi.org/10.1186/s13054-022-04259-8)
47. Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW, et al (2016) Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17:406–413. DOI : [10.1038/ni.3398](https://doi.org/10.1038/ni.3398)
48. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al (2020) Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 20:375–388. DOI : [10.1038/s41577-020-0285-6](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6)
49. Singer M (2017) Critical illness and flat batteries. *Crit Care* 21:309. DOI : [10.1186/s13054-017-1913-9](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1913-9)
50. Stark K, Massberg S (2021) Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 18:666–682. DOI : [10.1038/s41569-021-00552-1](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1)
51. Tremblay J-A, Peron F, Kreitmann L, et al (2022) A stratification strategy to predict secondary infection in critical illness-induced immune dysfunction: the REALIST score. *Ann Intensive Care* 12:76. DOI : [10.1186/s13613-022-01051-3](https://doi.org/10.1186/s13613-022-01051-3)
52. van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, et al (2017) The Host Response in Patients with Sepsis Developing Intensive Care Unit-acquired Secondary Infections. *Am J Respir Crit Care Med* 196:458–470. DOI : [10.1164/rccm.201606-1225OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1225OC)
53. van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, et al (2016) Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA* 315:1469–1479. DOI : [10.1001/jama.2016.2691](https://doi.org/10.1001/jama.2016.2691)
54. Hofer U (2022) Insights into the mechanism of superantigen. *Nat Rev Microbiol* 20:253–253. DOI : [10.1038/s41579-022-00714-z](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00714-z)
55. Dibbert B, Weber M, Nikolaizik WH, et al (1999) Cytokine-mediated Bax deficiency and consequent delayed neutrophil apoptosis: a general mechanism to accumulate effector cells in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:13330–13335. DOI : [10.1073/pnas.96.23.13330](https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13330)
56. Diamond MS, Kanneganti T-D (2022) Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 23:165–176. DOI : [10.1038/s41590-021-01091-0](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0)
57. Blot M, Bour J-B, Quenot JP, et al (2020) The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. *J Transl Med* 18:457. DOI : [10.1186/s12967-020-02646-9](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02646-9)
58. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ (2019) The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol* 10:119. DOI : [10.3389/fimmu.2019.00119](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119)
59. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, et al (2019) The why and how our trauma patients die: A prospective Multicenter Western Trauma Association study. *J Trauma Acute Care Surg* 86:864–870. DOI : [10.1097/TA.0000000000002205](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002205)
60. Pape H-C, Moore EE, McKinley T, Sauaia A (2022) Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury* 53:2400–2412. DOI : [10.1016/j.injury.2022.04.009](https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.009)
61. Lord JM, Midwinter MJ, Chen Y-F, et al (2014) The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 384:1455–1465. DOI : [10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5)
62. Pretzsch E, Nieß H, Khaled NB, et al (2022) Molecular Mechanisms of Ischaemia-Reperfusion Injury and Regeneration in the Liver-Shock and Surgery-Associated Changes. *International Journal of Molecular Sciences* 23:12942. DOI : [10.3390/ijms232112942](https://doi.org/10.3390/ijms232112942)
63. Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, et al (2019) [Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 106:S102–S109. DOI : [10.1016/j.bulcan.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.001)
64. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA (2014) Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:802–812. DOI : [10.1038/nrm3896](https://doi.org/10.1038/nrm3896)
65. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al (2016) The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care* 20:387. DOI : [10.1186/s13054-016-1570-4](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1570-4)
66. Blot M, Croisier D, Péchinot A, et al (2014) A leukocyte score to improve clinical outcome predictions in bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Open Forum Infect Dis* 1:ofu075. DOI : [10.1093/ofid/ofu075](https://doi.org/10.1093/ofid/ofu075)
67. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al (2020) Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 24:287. DOI : [10.1186/s13054-020-02993-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5)
68. Peronnet E, Blein S, Venet F, et al (2023) Immune Profiling Panel Gene Set Identifies Critically Ill Patients With Low Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR Expression: Preliminary Results From the REAnimation Low Immune Status Marker (REALISM) Study. *Crit Care Med* 51:808–816. DOI : [10.1097/CCM.0000000000005832](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005832)
69. Tamulyte S, Kopplin J, Brenner T, et al (2019) Monocyte HLA-DR Assessment by a Novel Point-of-Care Device Is Feasible for Early

Identification of ICU Patients With Complicated Courses—A Proof-of-Principle Study. *Frontiers in Immunology* 10:

70. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC (2017) Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp* 5:49. DOI : [10.1186/s40635-017-0163-0](https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0)
71. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al (2016) Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 4:259–271. DOI: [10.1016/S2213-2600\(16\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00046-1)
72. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, et al (2019) Transcriptomic Signatures in Sepsis and a Differential Response to Steroids. From the VANISH Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199:980–986. DOI : [10.1164/rccm.201807-1419OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1419OC)
73. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. DOI : [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
74. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, et al (2023) Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. DOI : [10.1056/NEJMoa2215145](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145)
75. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, et al (2022) Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 48:1009–1023. DOI : [10.1007/s00134-022-06684-3](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3)
76. Leijte GP, Kox M, Pickkers P (2018) Adjunctive Immunotherapy. In: Wiersinga WJ, Seymour CW (eds) *Handbook of Sepsis*. Springer International Publishing, Cham, pp 201–214
77. Roquilly A, Francois B, Huet O, et al (2023) Interferon gamma-1b for the prevention of hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: a phase 2, placebo-controlled randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 49:530–544. DOI : [10.1007/s00134-023-07065-0](https://doi.org/10.1007/s00134-023-07065-0)
78. Conway Morris A, Rynne J, Shankar-Hari M (2022) Compartmentalisation of immune responses in critical illness: does it matter? *Intensive Care Med* 48:1617–1620. DOI : [10.1007/s00134-022-06871-2](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06871-2)
79. Bendib I, Beldi-Ferchiou A, Schlemmer F, et al (2021) Alveolar compartmentalization of inflammatory and immune cell biomarkers in pneumonia-related ARDS. *Crit Care* 25:23. DOI : [10.1186/s13054-020-03427-y](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03427-y)
80. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al (2019) Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 200:e45–e67. DOI : [10.1164/rccm.201908-1581ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST)
81. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al (2021) Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 27:1752–1760. DOI : [10.1038/s41591-021-01499-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z)
82. Kotsaki A, Pickkers P, Bauer M, et al (2022) ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open* 12:e067251. DOI : [10.1136/bmjopen-2022-067251](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067251)

