

Implication de l'immunité innée au-delà de la réponse à l'infection — Immunité innée et insuffisance rénale aiguë

Involvement of innate immunity beyond response to infection — Innate immunity and acute renal failure

N. Lerolle · A. Duveau · L. Carlier

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un événement fréquent en réanimation, le plus souvent dans le cadre d'un sepsis ou d'une défaillance hémodynamique. Ainsi, une IRA complexe environ 20 % des épisodes de sepsis sévères et 50 % des chocs septiques [1]. Chez les patients de réanimation, le recours à l'épuration extrarénale s'associe à une mortalité importante, fréquemment au-dessus de 70 % [2]. Le poids de la défaillance rénale est au moins aussi important que celui des défaillances pulmonaire ou hémodynamique dans les modèles de prédiction de la mortalité en réanimation [3]. Finalement, une élévation même modérée de la créatininémie s'associe à une surmortalité [4]. Une meilleure connaissance des mécanismes de la défaillance rénale est donc hautement attendue afin de pouvoir espérer des innovations thérapeutiques spécifiques, curatrice ou protectrice, pour l'instant inexistantes.

Les mécanismes de la dysfonction rénale aiguë sont en effet très incomplètement compris. L'approche de cette entité a reposé pendant longtemps sur une approche uniquement hémodynamique ou toxicologique. Cette approche était dérivée des modèles d'ischémie complète suivie de reperfusion ou d'injection à dose massive de substances néphrotoxiques. Cependant, ces modèles sont loin des situations cliniques usuelles. Les arguments récents montrent qu'il n'existe, par exemple dans le choc septique, pas de baisse du débit sanguin rénal dès lors que le débit cardiaque est maintenu [5]. Depuis une quinzaine d'années, le rôle des mécanismes impliquant l'immunité, l'inflammation et l'hémostase a été démontré dans les situations d'insuffisance rénale, aussi bien septique qu'ischémique. Les phénomènes hémodynamiques restent néanmoins importants : les

données récentes orientent notamment vers une dysfonction microvasculaire [6]. Cependant, les mécanismes inflammatoire et immunitaire cités plus haut peuvent être suffisants à eux seuls pour entraîner une défaillance rénale [6,7].

Le but de cette revue est de donner un aperçu de l'implication des acteurs de l'immunité innée dans le développement des atteintes rénales aiguës en réanimation. Une description des principaux éléments de l'immunité innée sera suivie de la présentation des arguments expérimentaux prouvant leur impact dans la défaillance rénale. L'applicabilité de ces résultats à la pathologie humaine sera discutée.

Immunité innée

L'immunité innée était vue traditionnellement comme la première ligne de défense discriminant le soi et le non-soi et conduisant en cas d'activation à une réponse rapide et stéréotypée [8,9]. Les cellules classiquement impliquées sont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques. La compréhension récente de ce système a évolué avec la découverte que les agents de l'immunité innée pouvaient également être activés par toutes formes de signaux de « danger », que ce soient des pathogènes microbiens ou des molécules de l'hôte produites en cas de stress cellulaire.

La découverte clé de ce système a été celle des récepteurs impliqués dans la perception des signaux de « danger », regroupés en anglais sous le nom de *pattern recognition receptors* (PRR). Deux classes principales ont été décrites, les *toll-like receptors* (TLR) et les *nod-like receptors* (NLR). Les TLR sont des protéines transmembranaires capables de détecter les composants des membranes bactériennes comme le lipopolysaccharide ou l'acide lipoteichoïque mais aussi les composés issus des virus, des champignons et des parasites. Ces composés issus des agents microbiens reconnus par l'organisme peuvent être regroupés sous l'appellation de *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). En plus des PAMPs, il a été démontré que les TLR pouvaient

N. Lerolle (✉) · A. Duveau · L. Carlier
Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey, F-49933 Angers cedex, France
e-mail : nilerolle@chu-angers.fr

reconnaître des ligands produits lors de lésions tissulaires, tels que la fibronectine, l'HMGB-1 (*high mobility group box-1*), les *heat shock proteins* et de nombreux autres. Ces ligands ont été appelés « alarmines » ou, par opposition aux PAMPs, *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Plus de dix TLRs ont été décrits chez l'homme et la souris. Certains sont localisés exclusivement au niveau de la membrane cellulaire et perçoivent donc les signaux de l'environnement, d'autres sont présents sur les membranes des vésicules intracellulaires (endosome, réticulum endoplasmique...) et permettent de détecter les acides nucléiques microbiens intracellulaires. Deux voies intracellulaires majeures résultent de l'activation des TLR, la voie Myd88 dépendante aboutissant à l'activation de NF- κ B et de l'*activator protein-1* (AP-1) et la voie TRIF-dépendante aboutissant à l'activation de l'interféron de type 1. À titre d'exemple, le LPS active les TLR4 présents sur la membrane cellulaire, ce qui provoque l'activation de la voie Myd88 dépendante.

Les récepteurs NLR sont uniquement intracellulaires. Plus de 23 membres de cette famille ont jusqu'à maintenant été décrits (NOD1 à 4, CITA, IPAF, NAIP, NLRP, NAIP...). Bien que les ligands et les fonctions de ces récepteurs soient incomplètement compris, il ressort que leur rôle essentiel est d'initier la réponse immune en présence de PAMPs ou de DAMPs intracellulaires. Plusieurs des NLR sont impliqués dans la formation d'un complexe protéique intracellulaire appelé *inflammasome*. Ce complexe dépend d'une coopération entre les NLR et les signaux venant des TLR. L'effecteur principal de ce complexe est la formation de caspase-1 activée, capable d'activer à son tour le pro-IL-18 et le pro-IL-1 β en IL-18 et en IL-1 β , acteurs majeurs de l'inflammation.

Les récepteurs TLR et NLR sont essentiellement présents sur les cellules classiques de l'immunité innée : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T *natural-killer* et polynucléaires [10]. Les macrophages et les cellules dendritiques sont les initiateurs principaux de l'immunité innée. Les macrophages sont responsables, après activation par les mécanismes cités plus haut (TLR et NLR), de la sécrétion ou de l'expression membranaire de signaux pro-inflammatoires et permettant le recrutement d'autres leucocytes (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, MCP, ICAM...), procoagulants (facteur tissulaire) et d'agents cytotoxiques (NO, ROS). Ces éléments permettent la lutte contre les agents infectieux mais sont également responsables de lésions cellulaires et éventuellement de dysfonction d'organe. Les cellules dendritiques sont quant à elles responsables de la présentation des antigènes aux cellules T effectrices [10].

Les monocytes sanguins sont les précurseurs des macrophages tissulaires et des cellules dendritiques. Les différentes populations monocytaires migrent dans les tissus et se différencient en cellules dendritiques ou en macrophages résidents sous l'influence des chémokines. Les

populations cellulaires résidentes peuvent ensuite s'activer au contact des signaux de danger, puis des cellules non résidentes peuvent venir infiltrer les zones altérées et s'activer à leur tour selon le gradient chimiotactique des cytokines, des chémokines, des protéines du complément... Les cellules de l'immunité innée constituent donc un réseau de veille, locale et en « patrouille » circulant, prêt à s'activer en cas de signaux de danger via leur TLR et NLR et capable de recruter localement et rapidement d'autres cellules de l'immunité innée et d'initier une réponse inflammatoire et procoagulante.

Il est remarquable que les cellules dendritiques et les macrophages représentent en nombre la première population leucocytaire dans le rein normal. Un niveau de complexité supplémentaire à ce système a été apporté par la découverte de l'expression des récepteurs TLR et NLR par de nombreux autres types cellulaires, et notamment les cellules glomérulaires et tubulaires rénales [9].

Arguments expérimentaux de l'implication de l'immunité innée dans l'IRA

Les preuves expérimentales de l'implication de l'immunité innée dans les atteintes rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont bien établies. De même, il est également de plus en plus évident que ce système joue un rôle important dans la physiopathologie du sepsis ou des conséquences de l'ischémie reperfusion. Le fait que les récepteurs TLR et NLR, points d'activation de l'immunité innée, soient sensibles aussi bien aux agents microbiens qu'aux produits relargués par les cellules de l'organisme en cas d'agression permet d'appréhender les similitudes des mécanismes lésionnels entre des IRA septiques et ischémiques. Dans la suite de ce texte, les modèles animaux de sepsis et d'ischémie reperfusion seront présentés indifféremment pour argumenter la place de l'immunité innée dans la défaillance rénale aiguë.

L'implication de l'immunité innée dans les agressions rénales aiguës du sepsis et ischémique a été envisagée depuis longtemps avec l'observation d'une infiltration rénale par les cellules de la lignée monocytes/macrophages/cellules dendritiques et des polynucléaires [9]. Plus récemment, le profil temporel de cette infiltration et le rôle des chémokines ont été précisés. Après reperfusion suivant une ischémie rénale, les macrophages et les polynucléaires apparaissent dans les 30 minutes, le pic d'infiltration survenant à la 24^e heure environ [11]. Il a été montré que l'infiltration par les neutrophiles est dépendante de l'activation des macrophages et des cellules dendritiques [12]. La contribution effective de l'infiltration de ces cellules dans la défaillance rénale a été démontrée par les expérimentations de déplétion des cellules leucocytaires, les animaux déplétés étant résistant à

l'ischémie rénale : il n'était pas observé chez eux de lésions tubulaires ni d'élévation de la créatininémie [13]. Plus spécifiquement, le rôle des cellules dendritiques a été exploré en utilisant des souris transgéniques dont les cellules dendritiques étaient rendues sensibles à la toxine diphtérique. Le prétraitement de ces animaux par cette toxine, entraînant donc une disparition des cellules dendritiques, permettait une protection rénale vis-à-vis de l'ischémie reperfusion [14].

Les démonstrations les plus élégantes du rôle majeur de l'immunité innée dans la physiopathologie de l'agression rénale aiguë du sepsis (et du sepsis de manière plus générale) viennent des travaux sur les souris C3H/HeJ, dont le gène pour le récepteur TLR4 porte de manière constitutionnelle et homozygote une mutation inactivatrice. Ces souris sont connues depuis longtemps pour être résistantes aux LPS, contrairement à la plupart des autres souches chez lesquelles ce composé reproduit un état analogue au sepsis sévère/choc septique humain, avec des lésions rénales nettes (afflux de polynucléaires et cellules mononuclées, nécrose tubulaire, apoptose, élévation de la créatinine) [15]. De façon notable, il n'est pas observé après injection de LPS d'infiltration rénale par les neutrophiles chez ces souris C3H/HeJ. Si l'on réalise une injection de cellules myéloïdes issues de souris de cette souche à des souris de souche sauvage (LPS sensibles) préalablement irradiées, la protection contre le LPS persiste (mais à un moindre degré), prouvant le rôle des TLR4 leucocytaires dans la physiopathologie du sepsis [16]. Une équipe a transplanté des reins de souris de souche sensible au LPS à des souris C3H/HeJ [17]. Il était observé, après LPS, une forme modeste d'agression rénale sur les transplants par rapport à celle observée chez les souris sensibles. À l'inverse, lorsque des reins issus de souris C3H/HeJ ont été transplantés à des souris de souche LPS sensible, l'injection de LPS entraînait une agression rénale nette. Ces deux expériences démontrent ensemble le rôle majeur de l'activation par le TLR4 des cellules leucocytaires circulantes dans la physiopathologie de la défaillance rénale après LPS. Néanmoins, l'existence d'un certain degré de lésion rénale chez les souris C3H/HeJ transplantées avec un rein de souris LPS sensible montre qu'une activation des cellules rénales par le LPS est également en jeu. Cette observation est à mettre en rapport avec l'observation de l'expression des récepteurs TLR4 par les cellules glomérulaires et tubulaires, expression d'ailleurs fortement augmentée en cas de sepsis. Poursuivant l'étude de cette voie, cette même équipe a étudié l'impact sur la défaillance rénale d'une des cytokines majeures du sepsis produite après activation des TLR4, le TNF α . Les souris invalidées pour le récepteur du TNF α (*Rc tnfa^{-/-}*) présentent lors d'une injection de LPS une mortalité identique aux souris sauvages, mais une très nette atténuation des lésions rénales. L'effet direct de l'activation du récepteur du TNF α sur les reins a été démontré avec des études de transplantation analogue à celles décrites plus haut :

lorsqu'un rein d'une souris *Rc tnfa^{-/-}* est transplanté à une souris sauvage, le rein transplanté reste indemne de lésion en cas d'induction d'un sepsis chez l'animal transplanté. Inversement, lorsqu'un rein d'une souris sauvage est transplanté à une souris *Rc tnfa^{-/-}*, celle-ci développe une atteinte rénale sévère en cas d'injection de LPS [18]. Toutes ces expériences mises ensemble permettent d'élaborer un modèle physiopathologique de la défaillance rénale au cours de l'injection de LPS : activation TLR4 dépendante des cellules dérivées de la moelle, production systémique de TNF α , action lésionnelle directe de cette cytokine sur les reins. Cette voie est, dans ces études, nécessaire et suffisante pour induire des lésions rénales, indépendamment du contexte systémique et notamment du contexte hémodynamique. Dans l'ischémie reperfusion, le rôle du TLR4 a également été observé dans un modèle de souris dont le gène codant pour ce récepteur était inactivé [19]. En utilisant la construction de souris chimériques, dont les cellules soit rénales, soit d'origine médullaire étaient inactivées pour le gène du TLR4, ces auteurs ont montré que le TLR4 des cellules rénales était déterminant, à l'inverse du modèle de sepsis cité plus haut, où le TLR4 porté par les cellules mononuclées semblait primordial.

La démonstration de l'importance des voies d'activation des TLR ne se limite pas au TLR4 : ainsi, le rôle du TLR2, responsable de l'activation du système immunitaire dans les infections à cocci Gram+, a également été montré tout comme celui du TLR9, jusqu'ici surtout étudié dans la néphropathie lupique [20]. Les manipulations des voies de transductions du signal en aval de ces récepteurs (par exemple Myd88) ont montré des protections variables vis-à-vis de la néphropathie du sepsis ou ischémique [21].

Les travaux sur la voie des NLR dans le sepsis sont nombreux, mais peu ont abordé spécifiquement l'agression rénale ou l'ischémie reperfusion. Il existe de manière précoce une augmentation de l'expression des NOD après ischémie reperfusion [9]. La caspase-1, produite par l'inflammasome, est un acteur majeur du sepsis et de l'ischémie reperfusion. L'inhibition de cette caspase dans les modèles d'injection de LPS protège contre la mortalité et la défaillance pulmonaire [9]. Cette caspase, classée dans les caspases pro-inflammatoires par opposition aux caspases proapoptotiques, comme la caspase-3, est essentielle pour la maturation de l'IL-1 β et de l'IL-18. L'invalidation du gène de cette caspase dans un modèle de souris injectées par du LPS a entraîné une IRA moins sévère que chez les animaux sauvages [22]. Ce résultat n'était cependant pas reproduit par l'injection d'anticorps neutralisant anti-IL-18 ou de récepteurs antagonistes de l'IL-1 β , montrant que l'action de la caspase-1 ne se limite pas à la maturation de ces cytokines. En revanche, une protection contre l'agression rénale dans l'ischémie reperfusion par les manipulations de l'IL-18 a été observée [23].

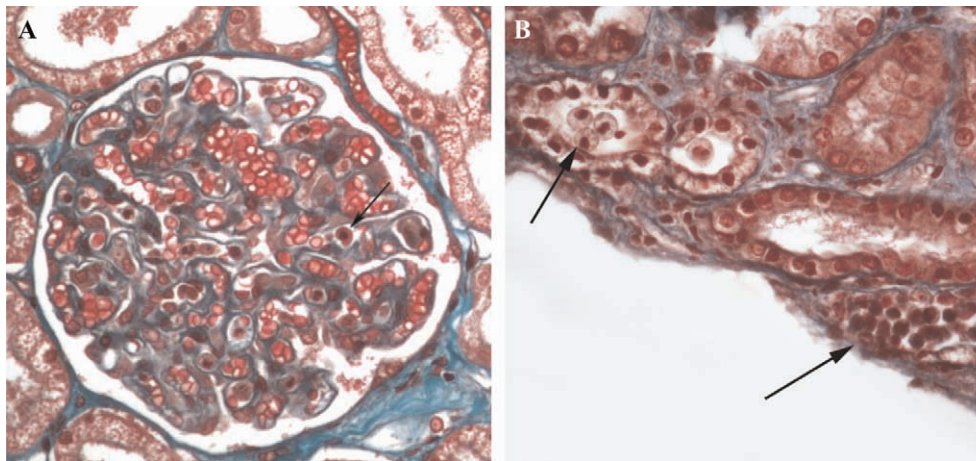


Fig. 1 A. Glomérule comportant de nombreuses cellules monocytaires dont une (flèche) est apoptotique. B. Macrophages intratubulaires (flèches)

Implication de l'immunité innée dans la défaillance rénale aiguë chez l'homme

Les arguments prouvant le rôle de l'immunité innée en clinique humaine sont indirects en l'absence d'une étude d'intervention manipulant spécifiquement les voies de l'immunité innée dans le sepsis ou les situations d'ischémie reperfusion. L'extrapolation à l'homme des données issues des études animales doit bien évidemment être réalisée avec la plus grande prudence.

Nous avons conduit une étude sur les lésions rénales du sepsis sur une cohorte de 19 patients décédés de choc septique en réalisant une ponction-biopsie immédiatement postmortem [24]. Tous ces patients étaient atteints d'une IRA sévère dans les heures précédant le décès. Comme attendu, il a été observé chez tous les patients un degré variable de lésions tubulaires aiguës. Une apoptose des cellules tubulaires et occasionnellement glomérulaires était présente. Des dépôts de fibrine ont été observés chez neuf patients, et des thrombi artériolaires chez quatre patients. Il était frappant de constater la présence de très nombreux leucocytes, essentiellement de la lignée monocyttaire, dans les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires et dans les lumières tubulaires (Fig. 1). La spécificité de ces lésions par rapport à des phénomènes immédiatement pré- ou postmortem était établie par comparaison avec des biopsies obtenues chez des patients sans insuffisance rénale décédés, en réanimation, d'autres causes qu'une infection sévère ou décédés de traumatisme sur les lieux même d'un accident. Ces données humaines confirmant l'infiltration rénale par les cellules de l'immunité innée dans le choc septique sont en faveur de la pertinence des modèles animaux décrits plus haut. Dans cette étude, le rôle des cellules de la lignée monocyte/macrophage/cellules dendritiques n'a évidemment pu être établi, mais par analogie, il peut être noté que dans le lupus,

l'infiltration rénale par les macrophages est le meilleur indice anatomopathologique du risque de progression de la néphropathie [25].

Le polymorphisme de nombreux gènes codant pour des acteurs de l'immunité innée (TLRs, protéines de transduction en aval du TLR...) a été étudié chez l'homme soit chez le volontaire sain soumis à une injection de LPS, soit chez des cohortes de patients septiques. Plusieurs de ces polymorphismes se sont révélés être associés avec l'intensité de la réponse cytokinique, voire le risque de défaillance d'organe et la mortalité [26,27]. De même, l'ARN messager codant pour certaines protéines de l'inflammasome (NALP-1) a été trouvé augmenté chez les patients atteints de sepsis sévère, et cette augmentation était corrélée à la sévérité et à la mortalité [28].

Conclusion

Les arguments expérimentaux abondent dans le sens d'un rôle majeur pour l'immunité innée dans l'IRA aussi bien secondaire au sepsis qu'en cas d'ischémie reperfusion. Les preuves chez l'homme restent indirectes mais semblent confirmer néanmoins le sens des données animales et laissent espérer d'éventuelles interventions thérapeutiques qui permettraient de moduler l'intensité de la réponse inflammatoire et son versant délétère.

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

Références

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294(7):813–8

2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168(2):165–72
3. Fagon JY, Chastre J, Novara A, et al (1993) Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med* 19(3):137–44
4. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16(11):3365–70
5. Langenberg C, Bellomo R, May C, et al (2005) Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 9(4):R363–R74
6. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, et al (2005) Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 289(6):F1324–F32
7. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al (2002) Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 168(11):5817–23
8. Schroder K, Tschopp J (2010) The inflammasomes. *Cell* 140(6):821–32
9. Goncalves GM, Zamboni DS, Saraiva Camara NO (2010) The role of innate immunity in septic acute kidney injuries. *Shock* 34(Suppl 1):22–6
10. Li L, Okusa MD (2010) Macrophages, dendritic cells, and kidney ischemia-reperfusion injury. *Semin Nephrol* 30(3):268–77
11. Li L, Huang L, Sung SS, et al (2008) The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 74(12):1526–37
12. Li L, Huang L, Vergis AL, et al (2010) IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 120(1):331–42
13. Day YJ, Huang L, Ye H, et al (2005) Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: role of macrophages. *Am J Physiol Renal Physiol* 288(4):F722–F31
14. Buch T, Heppner FL, Tertilt C, et al (2005) A cre-inducible diphtheria toxin receptor mediates cell lineage ablation after toxin administration. *Nat Methods* 2(6):419–26
15. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *TLR4* gene. *Science* 282(5396):2085–8
16. Michalek SM, Moore RN, McGhee JR, et al (1980) The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 141(1):55–63
17. Cunningham PN, Wang Y, Guo R, et al (2004) Role of toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J Immunol* 172(4):2629–35
18. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al (2002) Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 168(11):5817–23
19. Wu H, Chen G, Wyburn KR, et al (2007) TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 117(10):2847–59
20. Yasuda H, Leelahavanichkul A, Tsunoda S, et al (2008) Chloroquine and inhibition of toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 294(5):F1050–F8
21. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al (2003) Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 301(5633):640–3
22. Wang W, Faubel S, Ljubanovic D, et al (2005) Endotoxemic acute renal failure is attenuated in caspase-1-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 288(5):F997–F1004
23. Wu H, Craft ML, Wang P, et al (2008) IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 19(12):2331–41
24. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36(3):471–8
25. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al (2001) Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 59(1):304–16
26. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, et al (2008) Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 178(7):710–20
27. Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, et al (2006). Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: common TLR4 variants predispose to severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(1):177–82
28. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, et al (2006) Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 24(3):317–27