

Réponse inflammatoire exacerbée après traumatisme sévère : de la physiopathologie au traitement

A. Harrois, S. Figueiredo, B. Vigué, G. Dubreuil, S. Hamada, J. Duranteau

Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital de Bicêtre
Université Paris-Sud, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Assistance Publique Hôpitaux
de Paris, 78, Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

Correspondant

Anatole Harrois

anatole.harrois@aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- La mise en circulation de molécules d'alarme (DAMPs) par les cellules endommagées par le traumatisme induit une réponse inflammatoire systémique.
- Les DAMPs se lient aux récepteurs Toll (*Toll Like Receptors*=TLR) présents sur les cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages) et sur les cellules endothéliales. Cette interaction provoque, comme dans le sepsis, la sécrétion de cytokines pro et anti-inflammatoires par ces cellules.
- Il est désormais admis que la production de cytokines pro et anti-inflammatoires est synchrone dès les premières heures qui suivent le polytraumatisme avec des conséquences délétères de l'inflammation et de l'anti-inflammation dès la phase précoce post-traumatique.
- Les polynucléaires neutrophiles (PNN) activés par les DAMPs infiltrent les tissus (poumon notamment) et sont des médiateurs fondamentaux de la défaillance d'organe post-traumatique.
- Le tube digestif demeure un acteur dans la survenue de dysfonction d'organes par la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires dans la lymphe.
- L'immunosuppression post-traumatique est liée à la sécrétion excessive de cytokines anti-inflammatoires (IL-10), la diminution des capacités de reconnaissance des agents pathogènes (via une diminution d'expression des TLR) et la diminution des capacités de présentation de l'antigène par les cellules de l'immunité innée.
- L'immunosuppression est objectivée dès les premières heures post-traumatiques.
- L'immunosuppression post-traumatique est associée à un risque accru d'infection dont la survenue est indépendamment associée à une surmortalité.

- Le monitoring de l'immunité des patients polytraumatisés permettrait la mise au point de thérapeutiques ciblées visant la restauration de l'homéostasie du système immunitaire.
- L'interaction DAMPs – TLR est une cible potentielle pour diminuer l'orage inflammatoire initial—et ses conséquences délétères dans les suites post-traumatiques..

Introduction

Le polytraumatisme entraîne une réponse inflammatoire systémique précoce dont l'intensité est depuis longtemps associée au risque de défaillance d'organes secondaires ainsi qu'au risque de complications infectieuses post-traumatiques. Ces dernières grèvent le pronostic des patients traumatisés puisqu'elles demeurent la troisième cause de mortalité après le traumatisme crânien et l'hémorragie.

Des données récentes ont bouleversé notre compréhension de l'inflammation post-traumatique au cours des 5 dernières années. Le lien entre les lésions traumatiques et l'apparition rapide d'un orage inflammatoire est médié par des molécules d'alarmes (*Damage Associated Molecular Pattern* = DAMPs) relarguées au cours de la mort cellulaire (nécrose, apoptose) ou sécrétées par les cellules agressées. Les DAMPs ont la capacité d'activer les cellules de l'immunité innée ainsi que les cellules endothéliales en se comportant comme des antigènes pathogènes. L'orage inflammatoire induit par les DAMPs associe précocement une composante pro et anti-inflammatoire ainsi qu'une immunosuppression à l'origine du surcroît de risque infectieux des patients polytraumatisés.

Nous aborderons dans cette revue les médiateurs (cellulaires et moléculaires) impliqués dans cet orage inflammatoire en tissant notamment le lien entre DAMPs et inflammation. Les conséquences, en termes de défaillances d'organe et d'immunosuppression, seront discutées. Enfin, nous évoquerons les pistes thérapeutiques potentielles pour limiter les conséquences délétères de l'inflammation post-traumatique.

Inflammation post-traumatique

Le rôle des cytokines

L'hémorragie associée aux lésions tissulaires chez le patient polytraumatisé entraîne un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui associe une hyperthermie, une hyperleucocytose (ou leucopénie), une polypnée et une tachycardie. Ces signes cliniques traduisent une synthèse accrue de protéines pro-inflammatoires après la survenue du traumatisme [1]. Parmi ces molécules, les cytokines, synthétisées par de nombreux types cellulaires (les cellules immunitaires, les cellules endothéliales) sont précocement mises en circulation après un polytraumatisme et au cours de l'état de choc hémorragique qui l'accompagne. En effet, les concentrations plasmatiques de TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha), d'IFN γ (Interféron gamma), d'IL-1 (Interleukine 1) et d'IL-6 augmentent dans le plasma des patients et sont corrélées avec la sévérité de l'état de choc, indépendamment du type de lésion traumatique [2, 3]. Les effets des cytokines sont fondamentaux sur le plan du dialogue intercellulaire par voie humorale. Leurs actions sont multiples et touchent plusieurs types cellulaires puisqu'elles:

- activent les cellules immunitaires: monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules NK (Natural Killer), la prolifération des lymphocytes T et B. On entend par activation des cellules immunitaires, l'induction de l'expression de récepteurs de surface et de corécepteurs en quantité suffisante pour initier une réponse immunitaire face à un antigène pathogène.
- induisent l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium. Ces molécules d'adhésion participeront à l'adhésion des leucocytes activés sur l'endothélium avant leur transmigration au sein des tissus.
- sont responsables de la fièvre et de l'exacerbation de l'inflammation locale (synthèse de prostaglandine E2, thromboxane A2) initiée par l'attrition tissulaire. Localement, la perméabilité microvasculaire est accrue avec formation d'œdème tissulaire et une infiltration des tissus par les leucocytes.
- participent à l'activation des polynucléaires qui infiltrent les tissus, notamment le foie et les poumons à l'origine de lésions viscérales [4, 5]. Cette infiltration est facilitée par l'expression de molécules d'adhésion sur les PNN (polynucléaires neutrophiles) activés qui interagissent avec l'endothélium.
- participent à l'attraction des cellules immunitaires. En effet, une sous-famille des cytokines, les chémokines, facilite le chimiotactisme des cellules immunitaires vers le site lésé. L'IL-8 (désormais appelée CXCL8) est le chef de file des chémokines synthétisées après un polytraumatisme.

Alors que de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont produites, l'organisme sécrète également des protéines anti-inflammatoires dont l'IL 10 et le TGF β (*Tumor Growth Factor* β) [6, 7] qui contrebalancent les effets pro-inflammatoires susmentionnés. Ce phénomène a été appelé CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*). On décrit à la fois des conséquences délétères à type de défaillances d'organe en rapport avec les molécules pro-inflammatoires ainsi qu'une immunosuppression liée à l'excès de cytokines anti-inflammatoires (l'immunosuppression sera évoquée dans une partie dédiée)[8]. Lorsqu'on analyse le profil d'expression génique régulant l'inflammation (balance pro et anti-inflammatoire), sous réserve que le transcriptome soit représentatif de l'expression protéique, il semble qu'il existe d'emblée à la fois une réponse pro-inflammatoire et une réponse anti-inflammatoire post-traumatiques qui remet en question le dogme établi selon lequel ces deux phénomènes se succédaient dans le temps (**figure 1A**): SIRS suivi du CARS [9]. En effet, ces deux entités coexisteraient dès la phase initiale du traumatisme (**figure 1B**). La différence observée entre les patients qui présentent des complications post-traumatiques (infection, défaillance d'organe) et ceux qui ont une évolution simple réside probablement dans l'intensité d'expression du SIRS et du CARS (**figure 1B**). Dans une étude récente incluant 166 patients polytraumatisés sévères (ISS médian de 26), Timmermans et al ont observé que le pic de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 principalement) était très précoce, dès l'arrivée en salle de déchocage et que ce pic précédait celui de l'IL-6, un des chefs de file des cytokines pro-inflammatoires [10].

Lien fondamental entre traumatisme tissulaire et inflammation: les DAMPs

La nature des DAMPs et leur interaction avec les cellules de l'immunité

Des données récentes ont apporté un regard nouveau sur les mécanismes qui lient les lésions tissulaires traumatiques à l'inflammation. Les dommages cellulaires, secondaires aux lésions traumatiques, entraînent la mise en circulation de molécules intracellulaires susceptibles de déclencher une réponse inflammatoire. Ces molécules sont rassemblées

sous le nom de “molécules associées aux dommages cellulaires” (Damage Associated Molecular Patterns=DAMPs). En effet, la rupture de l’intégrité des cellules par nécrose ou apoptose entraîne un relargage dans la circulation de ces DAMPs qui activent les cellules de l’immunité innée, notamment les PNN, par le biais des *Toll Like Receptors* (TLR) ou des récepteurs des formyl peptides (FMPR) situés à leur surface. Les DAMPs comprennent :

- des protéines nucléaires: HMGB1 (High Mobility Group Box-1) impliquée dans la transcription de l’ADN, les histones impliqués dans la compaction de l’ADN [11];
- des formyl peptides mitochondriaux;
- des acides nucléiques: ADN mitochondrial, ADN cellulaire [12];
- des protéines de stress ou « heat shock protein » (HSP) ;
- des molécules issues de la matrice extracellulaire : acide hyaluronique, héparane sulfate.

Les signaux cellulaires induits par ces DAMPs sont indispensables pour initier la réparation des tissus lésés et leur défense face au risque infectieux induit par les blessures [13]. L’ADN mitochondrial (mtDNA) circulant augmente précocement d’un facteur 1000 après un polytraumatisme et sa concentration est corrélée avec l’intensité du SIRS et la sévérité du trauma [14, 15]. La mise en circulation de mtDNA est associée à un relargage de formylpeptides, également d’origine mitochondriale. Les séquences répétées d’ADN CpG méthylées du mtDNA sont reconnues par un des membres de la famille des TLR, le TLR 9. Les TLR, situés à la surface des cellules de l’immunité innée (figure 2), constituent une famille de récepteurs fondamentaux impliqués dans la reconnaissance des antigènes associés aux pathogènes infectieux (PAMPs). L’interaction des TLR avec leurs ligands activent les cellules de l’immunité innée, dont les PNN au cours d’une infection. Les formylpeptides, quant à eux, se lient à un récepteur spécifique (le FMPR) situé à la surface des PNN, entraînant leur activation (figure 2). Les formylpeptides ont une capacité activatrice des PNN plus puissante que le mtDNA [16]. Ainsi, bien que l’inflammation post-traumatique soit initialement aseptique, elle partage de grandes similitudes avec le sepsis puisque les DAMPs ont la propriété d’interagir avec les TLR de la même façon que les antigènes bactériens (PAMPs). Dans la théorie endosymbiotique, les mitochondries seraient les descendantes de bactéries devenues intracellulaires par endocytose. Ainsi, les débris mitochondriaux qui font partie des DAMPs entraînent une réaction “septic like” endogène. Les similitudes concernant la réponse inflammatoire du sepsis et du trauma sont également constatées sur le plan de l’expression génique induite au sein des leucocytes après traumatisme. En effet, Xiao et al mettent en évidence une reprogrammation de l’expression génique au sein des leucocytes circulants des patients traumatisés comparable à l’expression génique induite par l’injection d’endotoxine à des volontaires sains [17].

Les DAMPs sont sécrétés aussi bien au niveau des lésions osseuses, qu’au niveau des tissus hépatique et musculaire lésés et constituent donc un lien fondamental entre l’attrition tissulaire traumatique et le SIRS. 70 % des protéines plasmatiques circulantes chez les patients traumatisés sont des protéines intracellulaires [18]. L’activation leucocytaire induite par les DAMPs est quantitativement importante puisque une activation génique considérable se produit dès les 4 à 12 heures suivant le traumatisme, en effet 80 % des gènes chez l’homme subissent une modification de leur expression au niveau des leucocytes au décours d’un traumatisme sévère [17].

Conséquences de l'interaction DAMPs-récepteurs des cellules de l'immunité

Parmi les DAMPs, HMGB1 est une molécule de premier plan au cours du traumatisme. HMGB1 est une protéine de liaison à l'ADN qui facilite sa transcription et sa réparation. Elle est sécrétée dans la circulation au cours de la nécrose cellulaire, de l'apoptose cellulaire mais elle est également produite par des cellules immunitaires activées (monocytes, cellules NK). Contrairement au sepsis au cours duquel HMGB1 est un médiateur tardif de l'inflammation, sa sécrétion est rapide dans les suites d'un polytraumatisme avec un pic observé entre la 2^e et la 6^e heure, supérieur à 30 fois celle d'un volontaire sain [19]. Sa concentration à l'arrivée à l'hôpital est corrélée à la sévérité du traumatisme (quantifiée par l'ISS), à la sévérité de la coagulopathie et elle est associée au devenir (mortalité) [20]. HMGB1 agit au niveau des récepteurs RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Product*) présents sur les PNN, les macrophages et les monocytes, mais aussi via le TLR2 et le TLR4. L'activation de ces récepteurs par HMGB1 induit :

- une synthèse de molécules pro-inflammatoires au sein des cellules: IL-1 β et alpha, IL-6 et IL-8.
- une augmentation de la transmigration des monocytes à travers l'endothélium [21].
- la formation de NET (*Neutrophil Extracellular Traps*) par les PNN [22]. Les NET sont des excroissances cellulaires capables d'enchâsser et de neutraliser un agent pathogène.

Expérimentalement, l'antagonisation d'HMGB1 par des anticorps spécifiques prévient l'œdème pulmonaire lésionnel chez des rats traumatisés, ce qui confirme le rôle fondamental joué par cette molécule [23]. Toutefois, l'action seule de HMGB1 n'est pas suffisante pour induire une réponse inflammatoire soutenue via les TLR. Il serait en effet un adjuvant plus qu'un acteur direct dont l'action est potentialisée par le LPS (lipopolysaccharide), les autres DAMPs ou les cytokines (IL-1 β notamment) [24, 25].

Les HSP (défini avant ?) sont des protéines chaperonnes dont la fonction est de faciliter les interactions protéiques et d'intervenir dans l'élimination des protéines dysfonctionnantes. Ces HSP sont sécrétées dans la circulation lors d'une nécrose cellulaire ou d'un stress traumatique. En effet, la concentration d'HSP 70 augmente rapidement dans le plasma après un polytraumatisme et sa concentration est corrélée à la sévérité du traumatisme [10, 26]. Bien que les HSP puissent également être reconnues par les TLR et bien qu'elles puissent induire une réponse inflammatoire, leur participation à l'inflammation systémique post-traumatique et ses conséquences ne sont pas encore bien connues.

L'activation des TLR par leur ligand (mtDNA, HSP, histones,...) entraîne l'activation intracellulaire de NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B), facteur nucléaire de transcription qui active la transcription de gènes pro-inflammatoires dont les cytokines qui sont sécrétées dans la circulation (**figure 2**). L'interaction des TLR avec leur ligand augmente également la capacité des cellules immunitaires innées (monocytes/macrophages, cellules dendritiques) à présenter l'antigène. En effet, en l'absence d'activation, les molécules du CMH de classe II (HLA-DR), présentes à la surface des cellules de l'immunité innée, ne sont pas aptes à présenter seule l'antigène, fonction indispensable à la reconnaissance des molécules du non-soi. Les récepteurs du HLA-DR nécessitent la présence de cofacteurs : CD 80 (*Cluster of Differentiation 80*) et CD 86 dont l'expression à la surface des cellules ne se produit qu'après l'activation de la cellule immunitaire.

Défaillance multiviscérale post-traumatique

La survenue de défaillances viscérales précoces chez les patients polytraumatisés pourrait être expliquée par le SIRS rapidement déclenché suite à l'attrition tissulaire [27]. Si les réponses inflammatoire et immunologique sont indispensables à la phase aigüe du traumatisme pour assurer la défense de l'hôte contre l'agression, une réaction inflammatoire excessive peut entraîner des réactions cellulaires délétères pour l'intégrité des fonctions d'organe. La défaillance multiviscérale (au moins deux défaillances d'organes) survient chez 15 % des patients après un traumatisme sévère (ISS > 15) avec une incidence stable sur les 30 dernières années [28]. La mortalité reste élevée à 33%. La défaillance multiviscérale est précoce puisqu'elle s'installe dans les deux jours qui suivent le traumatisme. Des résultats récents suggèrent que les infections acquises chez les patients traumatisés sont peu génératrices de défaillance multiviscérale en soi et que la répartition bimodale [29] des défaillances multiviscérales avec un premier pic lié au choc hémorragique et un second pic lié aux infections est obsolète [27]. Ainsi la défaillance multiviscérale post-traumatique n'est pas d'origine infectieuse mais est la résultante de l'activation de plusieurs voies de signalisation pro-inflammatoires impliquant des cellules immunitaires.

Vasoplégie post-traumatique

Si l'instabilité hémodynamique liée à l'hémorragie est initialement due à une hypovolémie par spoliation sanguine, la survenue d'une vasoplégie a déjà été rapportée après une hémorragie prolongée [30], favorisée par la sédation [31]. In vivo, cette vasoplégie est associée à une baisse de la sensibilité vasculaire à la noradrénaline [32]. Au cours du choc hémorragique, la production de NO par les cellules endothéliales augmente et participerait à la survenue d'une vasoplégie [33]. On décrit également une hypersensibilité des canaux potassiques calcium dépendants (BK_{Ca}) au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires au cours du choc hémorragique [34]. En effet, la suractivation de la sous-unité $\beta 1$ du récepteur BK_{Ca} augmente la sensibilité de ce dernier au calcium avec une hyperpolarisation de la membrane des fibres musculaires lisses et une vasorelaxation. Les canaux potassiques ATP- dépendants sont également activés par la déplétion en ATP au cours de l'état de choc hémorragique avec une hyperpolarisation soutenue de la fibre musculaire lisse. La déplétion en ATP perdure pendant au moins 48 heures suite à l'altération de la fonction mitochondriale des fibres musculaires lisses induite par l'état de choc [35]. L'hyperpolarisation de la fibre musculaire lisse qui résulte de l'altération de ces canaux potassiques réduit le tonus vasoconstricteur en réponse à la noradrénaline (plus faible augmentation intracellulaire de calcium pour une même concentration de noradrénaline). Dans des modèles expérimentaux murins de choc hémorragique, l'administration d'un antagoniste des récepteurs BK_{Ca} corrige partiellement la vasoplégie induite par l'hémorragie [34].

Les molécules pro-inflammatoires, telles que le TNF α , précocement sécrétées en post-traumatique ont une action vasodilatatrice directe partiellement médiée par la production de prostaglandines [36]. Plus récemment, la capacité du formyl peptide (DAMPs mitochondrial) à induire une hypotension médiée par le NO (Nitric oxide) a été mise en évidence [37]. L'activation du FMPR induit l'activation de la NOSi (NOsynthase inductible) qui produit du NO. Cette production de NO provient principalement des polynucléaires basophiles [37]. L'altération du tonus vasculaire induite par le traumatisme explique en partie la dysfonction microcirculatoire persistante après un

état de choc hémorragique traumatique réanimé. L'intensité de la dysfonction microcirculatoire est corrélée au risque de dysfonction sévère d'organes [38].

Les DAMPs, dont les formylpeptides et les mtDNA, induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire (figure 2). Dans un premier temps, le mtDNA induit l'expression de protéines d'adhésion à la fois au niveau de l'endothélium (E-sélectine, Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) et au niveau des polynucléaires neutrophiles (CD18, L-sélectines) (figure 2)[39]. L'interaction PNN activé/cellule endothéliale activée amplifie l'augmentation de la perméabilité vasculaire, via la production de stress oxydant (radicaux libres) par les PNN adhérents [40].

Défaillance pulmonaire post-traumatique

Les poumons sont sensibles à l'environnement inflammatoire systémique. Après un polytraumatisme (ISS > 15), 15 à 25 % des patients développent une défaillance de la fonction respiratoire [28]. Si la défaillance respiratoire peut être directement liée au traumatisme (contusion pulmonaire, pneumothorax, inhalation) ou secondaire à une pneumopathie, certains patients développent une atteinte pulmonaire lésionnelle en dehors de toute agression directe.

Zhang et al ont mis en évidence le rôle fondamental de la mise en circulation des DAMPs dans l'atteinte alvéolo-capillaire post-traumatique [12]. En effet, l'administration de DAMPs (formylpeptides et mtDNA) à des animaux sains induit en trois heures une inflammation pulmonaire marquée avec une altération de la perméabilité alvéolo-capillaire, une infiltration pulmonaire par des PNN ainsi qu'une augmentation de la production de TNF et d'IL-6 pulmonaire. Abrams et al. [11] rapportent également une infiltration du parenchyme pulmonaire par des PNN activés, médiée par la mise en circulation d'histones dans un modèle de traumatisme murin. HMGB1 est également un médiateur fondamental de l'inflammation qui participe à l'atteinte lésionnelle pulmonaire après une hémorragie. Sa mise en circulation entraîne une augmentation de l'expression de NF- κ B au niveau pulmonaire puis la production pulmonaire de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-1 β . Le rôle du TLR4 a également été souligné puisque des souris délétées pour le gène codant pour le TLR4 sont partiellement protégées contre l'atteinte inflammatoire pulmonaire post-hémorragie [41].

L'implication des PNN dans le développement de la défaillance respiratoire fait suite à un dialogue précis entre l'endothélium et les PNN (figure 2). L'expression de molécules d'adhésion est induite au niveau de l'endothélium activé par l'hémorragie et par la mise en circulation de cytokines pro-inflammatoires. Parmi les molécules d'adhésion, les P-sélectines, présentes en stock dans les cellules endothéliales sont très rapidement exprimées suivies par les E-sélectines nouvellement synthétisées. Ces protéines d'adhésion endothéliales interagissent avec les protéines d'adhésion du PNN activé, notamment PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) et les L-sélectines pour rouler sur l'endothélium. La phase d'adhésion puis de transmigration des PNN dans le tissu se fait entre les molécules d'adhésion ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) et VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) au niveau endothélial et les molécules LFA1 (*Lymphocyte Function Associated Antigen-1*) et VLA4 (*Very Late Antigen 4*) du côté PNN. Cette interaction orchestrée des PNN aboutit à la libération de radicaux libres [42] et à la dégranulation de facteurs pro-inflammatoires (cytokines) qui agressent la barrière alvéolo-capillaire.

L'importance des DAMPs dans la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire post-traumatique pourrait expliquer une partie des défaillances respiratoires souvent étiquetées comme « embolie graisseuse ».

Quel rôle pour l'intestin dans la défaillance d'organes post-traumatique ?

La translocation bactérienne : passage de bactéries depuis la lumière digestive à travers la paroi intestinale vers les lymphatiques puis les ganglions et enfin vers les organes a longtemps été incriminée dans la genèse du SDMV. La survenue de translocations bactériennes a été mise en évidence dans des modèles expérimentaux de choc hémorragique [43], de chirurgie abdominale [44] et d'inflammation par endotoxine [45]. Ces translocations pourraient en théorie expliquer les bactériémies sans porte d'entrée retrouvées chez les patients polytraumatisés [46]. Toutefois, dans une population de patients polytraumatisés dans laquelle on observait un taux de SDMV de 30 %, aucune bactériémie à partir de sang portal n'a été mise en évidence au cours des 5 jours qui ont suivi le traumatisme [9]. La translocation existe pourtant chez les patients polytraumatisés lorsqu'on utilise des moyens de détection sensibles pour rechercher les entérobactéries dans les ganglions (immunofluorescence) [47]. Cependant, on observe alors que les ganglions sont porteurs de bactéries captées par les macrophages mais pas infectantes en tant que tels. Dans les modèles expérimentaux, l'existence d'une translocation au niveau des ganglions est inconstamment associée avec un excès de mortalité. L'imputabilité de la translocation bactérienne dans la genèse du SDMV ou dans l'induction d'un excès de mortalité reste donc incertaine au cours du choc hémorragique. Ainsi, il n'est pas encore établi que la translocation soit génératrice de défaillance et de gravité en elle-même ou qu'elle soit un phénomène qui accompagne le processus physiopathologique générant la survenue du SDMV. Il semble que l'élément de gravité soit lié à l'inflammation générée par l'hémorragie mais pas à l'existence d'une translocation. En effet, l'hyperperméabilité digestive, reflet de l'inflammation au niveau digestif est corrélée au SDMV plus que l'existence d'une translocation [48], témoignant à nouveau du rôle majeur de l'inflammation. Ainsi, la translocation bactérienne peut exister sans entraîner de SDMV et le SDMV peut survenir sans qu'il y ait eu de translocation bactérienne. Il en est de même pour la mesure de l'endotoxine circulante, reflet du passage dans la circulation d'antigènes bactériens, dont la concentration plasmatique est associée à la survenue de complications post hémorragiques mais dont l'augmentation du taux n'est pas indispensable pour entraîner un SDMV [49-51]. Plus récemment, la mise en évidence d'une toxicité de la lymphe intestinale d'animaux hémorragiques, notamment la capacité d'induire un œdème pulmonaire lésionnel, a ouvert une voie dans la compréhension de la participation de l'intestin dans la genèse du SDMV après choc hémorragique [52]. En effet, si l'intestin est sensible aux facteurs pro-inflammatoires (TNF, IL6) avec une tendance à l'hyperperméabilité [53], l'intestin est également capable de produire par lui-même des facteurs inflammatoires qui seront sécrétés dans la lymphe [54]. L'interaction avec la flore digestive est un élément déclencheur important de la synthèse intestinale de molécules inflammatoires [55]. La synthèse intestinale de molécules pro-inflammatoires semble passer par la voie du TLR4 au cours du choc hémorragique [52, 56]. Toutefois, les molécules impliquées dans la toxicité de la lymphe intestinale après hémorragie ne sont pas précisément identifiées [51].

Conséquences immunitaires de l'inflammation post-traumatique

L'immunité innée est la première ligne de défense immunitaire face aux agents infectieux. Les cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages, PNN, cellules dendritiques) reconnaissent et interagissent directement avec des antigènes constitutifs

de l'agent pathogène avant d'initier sa neutralisation. Les patterns moléculaires qui constituent les antigènes des pathogènes, reconnus par l'immunité innée, sont des protéines (LPS, lipoprotéines), des acides nucléiques (ADN, ARN), des glucanes dont les séquences sont hautement conservées et communes à de nombreux pathogènes d'une même classe.

Face à ces antigènes variés, les cellules de l'immunité innée ont un large panel de récepteurs capables de reconnaître et interagir avec les multiples antigènes des agents pathogènes: les récepteurs de reconnaissance des patterns (PPR). Parmi ces récepteurs figure la famille des TLR avec le TLR 2 qui interagit avec les peptidoglycanes des bactéries Gram +, le TLR 4 qui interagit avec le LPS, le TLR9 qui interagit avec les séquences CpG de l'ADN. Le récepteur *Nucleotide oligomerization domain receptors* (NOD) reconnaît les peptidoglycanes des bactéries à Gram négatif (BGN). Les cellules de l'immunité innée procèdent directement à l'élimination des agents pathogènes par phagocytose, lyse directe ou neutralisation via les NETs afin de limiter leur expansion et la généralisation de l'infection. De plus, les cellules de l'immunité innée ont la capacité de présenter les antigènes des agents infectieux aux cellules de l'immunité acquise (lymphocytes T) qui élaboreront alors une réponse ciblée contre l'agent pathogène. Parmi les cellules présentatrices d'antigène (CPA), on compte les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Le dialogue entre les CPA et les cellules de l'immunité adaptative se fait grâce aux molécules présentatrices d'antigène d'une part: HLA-DR (*human leucocyte antigen- antigen D Related* = complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2) sur les CPA et le récepteur du lymphocyte T (TCR) d'autre part.

Après un polytraumatisme, la capacité des cellules de l'immunité innée (monocytes) à reconnaître les antigènes des agents pathogènes est diminuée (figure 2), ce qui s'explique en partie par une diminution de l'expression des TLR à leur surface (TLR4 notamment) [57]. Cette diminution de l'expression de surface des TLR est associée à une diminution de la production de molécule pro-inflammatoires (TNF) et une majoration de la production de molécules anti-inflammatoires par les monocytes des patients polytraumatisés. Sur le plan intracellulaire, on observe que la voie du facteur de transcription NF- κ B (inducteur de transcription de gènes pro-inflammatoires) est diminuée alors que la voie de la p38 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), impliquée dans l'expression de molécules anti-inflammatoires est dominante (figure 2). Cette activation dominante de la p38 MAPK est associée aux complications infectieuses des patients polytraumatisés [58].

La diminution de l'expression du HLA-DR à la surface des CPA (figure 2) a également été rapportée à la phase initiale du polytraumatisme [10, 57], ce qui altère quantitativement le dialogue entre les CPA et les lymphocytes T. Plusieurs études soulignent que l'absence de normalisation de l'expression du HLA-DR au-delà du troisième jour post-traumatisme est associée à une majoration du risque infectieux [10, 59-61]. En temps normal, l'antigène présenté par le HLA-DR interagit avec les TCR des lymphocytes T CD4⁺. Cette interaction nécessite la présence de cofacteurs dont les CD80 et CD86 à proximité du HLA-DR sur la CPA mais également le CD28 à proximité du TCR sur le lymphocyte T. Ces cofacteurs sont indispensables pour que la présentation de l'antigène entraîne une activation des lymphocytes T. On observe une diminution précoce de la transcription du gène codant pour le CD 28 après un polytraumatisme ce qui pourrait contribuer à la diminution du dialogue indispensable entre les CPA et les lymphocytes T [17].

La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines active les cellules de l'immunité innée et acquise et recrute ainsi des cellules immunitaires dans la zone anatomique à risque (effraction par blessure). Cette action pro-inflammatoire est contenue par une réaction anti-inflammatoire qui vise à prévenir l'extension incontrôlée de la réaction inflammatoire et de l'activation immunitaire. L'intensité du profil anti-inflammatoire (sécrétion d'IL-10 notamment) est linéairement associée à une baisse de la capacité des cellules immunitaires des patients traumatisés à présenter l'antigène (diminution de l'expression du HLA-DR sur les monocytes) et donc une diminution de la capacité des cellules immunitaires à engager une réponse inflammatoire anti-infectieuse au contact d'agents pathogènes [10]. Cliniquement, la survenue d'une bactériémie à BGN est associée à une surexpression d'IL-10 et une diminution du HLA-DR sur les monocytes [62] des patients traumatisés.

Chronologiquement, les DAMPs sont très précocement mis en évidence dans la circulation systémique après le polytraumatisme : dès la phase préhospitalière de la prise en charge. Cette expression de DAMPs est inversement corrélée à l'expression de HLA-DR à la surface des monocytes [10]. Expérimentalement, la stimulation des PNN par certains DAMPs, dont les formylpeptides, diminue leur chimiotactisme vers les poumons en réponse à l'instillation de bactéries (staphylocoque doré) au niveau pulmonaire [63], ce qui peut expliquer la baisse de l'immunité face au risque de pneumopathie. Ainsi, il est intéressant de noter une migration spontanée excessive de PNN au niveau du poumon suite à la mise en circulation des DAMPs avec des conséquences délétères sur la fonction pulmonaire (cf partie défaillance multiviscérale post-traumatique) mais dans le même temps, la migration des PNN vers le poumon en réponse à un agent infectieux est compromise.

Le complément est un système protéique fondamental dans la réponse à l'infection. La cascade du complément peut être activée par la voie classique (interaction anticorps-antigène) ou par la voie alterne (composants bactériens). Au cours du traumatisme, le complément est activé par la voie alterne [64] dans une proportion corrélée avec l'hypoperfusion et la gravité lésionnelle. Les fractions actives du complément C3a et C5a sont rapidement détectées après le traumatisme dès la phase préhospitalière [65]. L'activité du complément mesurée par le CH50 est diminuée au cours du traumatisme d'autant plus que la gravité du traumatisme est importante. Une baisse d'activité est synonyme d'une diminution des capacités d'opsonisation du complément, qui est un mécanisme crucial pour optimiser la phagocytose des agents pathogènes par les cellules de l'immunité innée.

La survenue d'un sepsis concerne 10% des patients traumatisés (lorsque l'ISS est supérieur à 9) mais on observe jusqu'à 50% de pneumopathie dans certaines sous-populations, les traumatisés crâniens graves notamment [66]. Une infection est indépendamment associée avec un risque de surmortalité après un polytraumatisme [67]. La recherche de thérapeutiques visant à prévenir les infections post-traumatiques est donc pertinente.

Quelles pistes thérapeutiques pour moduler l'inflammation post-traumatique ?

La mise au point de thérapeutiques ciblées chez les patients polytraumatisés a pour objectif de prévenir les complications liées à l'inflammation post-traumatique. Concrètement, l'objectif est de prévenir les infections et les défaillances d'organes. Ceci passe par :

- la diminution de l'intensité du SIRS
- la diminution de l'immunosuppression

Plusieurs stratégies ont ainsi été évaluées pour diminuer l'inflammation dont les plus notables sont l'administration d'anticorps dirigés contre les protéines d'adhésion endothéliales (L-sélectines) [68] ou contre les protéines d'adhésion des PNN (anti CD 18) [69] pour prévenir les dysfonctions d'organes induites par la transmigration des leucocytes activés. Ces thérapeutiques ciblées n'ont eu aucun effet sur la survenue de défaillances d'organes ou sur la mortalité. Ces résultats négatifs peuvent s'expliquer par l'inefficacité de l'antagonisation d'une seule protéine d'adhésion parmi les nombreuses protéines qui permettent l'interaction leucocyte-endothélium. En effet, les redondances des fonctions de ces protéines pourraient rendre l'antagonisation d'une d'entre elles insuffisante. Une connaissance plus précise des protéines d'adhésion et de leur fonction est nécessaire afin de cibler les étapes cruciales de l'adhésion leucocytaire. L'emploi de produits sanguins labiles leuco-réduits a également été investigué par Nathens et al. [70] pour diminuer l'immunosuppression induite par le polytraumatisme mais n'a pas montré de différence sur la mortalité et les dysfonctions d'organes. Concernant la modulation de l'immunité, l'apport d'immunoglobulines [71] pour renforcer les défenses immunitaires, l'administration d'IFN pour augmenter l'expression de HLA-DR sur les cellules monocytaires [72] et l'administration de glucane qui stimule la prolifération médullaire [73] ont montré des résultats intéressants sur la diminution de l'incidence des pneumopathies après un polytraumatisme. Ces dernières études impliquaient un traitement initié dès les premières heures de prise en charge et qui durait plusieurs jours. Cependant, les résultats de ces études anciennes n'ont jamais été confirmés [74].

Plus récemment, l'hydrocortisone a été proposée comme molécule immunomodulatrice afin de restaurer l'immunité post-traumatique. À dose modérée, l'hydrocortisone aurait des effets immunomodulateurs mais pas immunosuppresseurs avec une diminution globale de l'inflammation et de l'anti-inflammation ainsi qu'une augmentation des capacités immunitaires des monocytes [75]. Dans une étude randomisée incluant 149 patients traumatisés (ISS > 15), l'administration de 200 mg d'hydrocortisone par jour pendant 5 jours a entraîné une diminution significative de l'incidence des pneumopathies (51,3 à 35,6%, $p=0,007$) [66]. Cette diminution du nombre de pneumopathies était associée à une diminution de la concentration d'IL-10 chez les patients ayant reçu de l'hydrocortisone, cytokine anti-inflammatoire largement impliquée dans l'immunosuppression post-traumatique mais pas de différence dans le profil d'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF alpha notamment) [76]. Toutefois une étude plus récente incluant 336 patients traumatisés crâniens n'a pas confirmé ce résultat avec un taux comparable de pneumopathies dans le groupe hydrocortisone et le groupe placebo [77].

Parmi les cibles potentielles pour rétablir l'immunité post-traumatique, la communication entre les cellules de l'immunité innée et de l'immunité acquise pourrait être une voie intéressante. Dans des modèles expérimentaux animaux, l'administration d'agonistes des récepteurs TLR4 a montré un intérêt sur les fonctions de présentation de l'antigène des cellules dendritiques ainsi que sur les fonctions des cellules NK [78, 79] avec une baisse de production d'IL-10 par ces dernières et une moindre sensibilité vis-à-vis de l'infection pulmonaire.

Le rôle indirect mais aggravant de certains DAMPs, HMGB1 notamment, en ferait une cible potentielle pour prévenir les dysfonctions d'organe et l'inflammation cérébrale liée au traumatisme crânien [23, 80, 81]. L'antagonisation des DAMPs serait une piste

cohérente, toutefois, leur mise en circulation précoce, dès la phase préhospitalière, ne permet pas une thérapeutique au timing adapté. Par contre, l'exacerbation de leur production au cours d'une chirurgie réparatrice précoce (notamment orthopédique) pourrait être une piste pour prévenir le surcroît d'inflammation et d'immunosuppression lié au traumatisme chirurgical. Expérimentalement, dans un modèle murin de fracture du fémur associée à une ischémie cérébrale, la neutralisation d'HMGB1 par des anticorps spécifiques diminue l'extension des foyers ischémiques cérébraux induits par la production d'HMGB1 au niveau du site fracturaire [81].

Une partie de la complexité des cibles thérapeutiques vient du type d'interaction entre les TLR et leur ligand. Ainsi, le LPS n'entraînerait pas la même réponse d'aval que les DAMPs suite à sa fixation au TLR. Une antagonisation spécifique de la voie signalétique d'aval liée aux DAMPs permettrait de limiter les conséquences d'une inflammation excessive tout en préservant les propriétés de défense anti-infectieuse (reconnaissance du LPS) des TLR [24]. Plus récemment l'administration d'un inhibiteur de P38 MAPK, une protéine phosphorylante intracellulaire impliquée en aval de l'activation du TLR a montré une atténuation du profil anti-inflammatoire de patients traumatisés dans un essai de phase 2 et constitue une piste intéressante pour diminuer l'immunosuppression post-traumatique.

Une approche individualisée basée sur un monitoring de l'inflammation et de l'immunité permettrait de sélectionner les patients les plus à risque de complication infectieuse et les plus à même de bénéficier d'un traitement capable de rétablir une compétence immunitaire. Ainsi, au cours de l'immunosuppression post-sepsis, l'administration d'un traitement par GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) pour rétablir l'expression de HLA-DR et la fonction monocytaire, était réalisée chez les patients dont l'expression HLA-DR était en dessous d'un seuil à risque (<8000 récepteurs par cellule). Ce traitement était associé à une diminution de la durée de séjour en réanimation [82]. L'administration d'IFN γ est une option thérapeutique possible pour restaurer également les fonctions monocytaires post-traumatiques [82].

La perméabilité endothéliale post-traumatique est en partie liée à l'altération du glycocalyx [83] dont la sévérité est associée au pronostic des patients. Dans des modèles expérimentaux, l'administration de plasma frais congelé posséderait des propriétés protectrices vis à vis de l'endothélium et du glycocalyx [84, 85]. Dans une étude randomisée incluant 684 patients polytraumatisés avec une hémorragie sévère, Holcomb et al ont randomisé les patients pour un ratio 1:1:1 en concentré érythrocytaire : plaquettes : PFC versus 1:1:2 [86]. Aucune différence de mortalité n'était notée entre les deux groupes. On relevait toutefois une diminution de la mortalité par exsanguination dans le groupe 1:1:1. L'étude des objectifs secondaires n'a pas montré de différence en terme de dysfonction d'organe avec notamment, une proportion de SDRA similaire entre les deux groupes. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'intérêt des PFC sur la protection endothéliale. La physiopathologie du glycocalyx au cours du polytraumatisme nécessite également d'être plus amplement étudiée.

Plusieurs stratégies visant à diminuer les interactions pathogène-cellules immunitaires au niveau digestif ont soulevé un intérêt. La décontamination digestive a montré un intérêt en terme de diminution du risque infectieux chez les patients traumatisés [87, 88]. De plus, ces équipes rapportent peu d'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques dans les années qui suivent l'administration d'une décontamination digestive par antibiotiques. Toutefois l'association fréquente d'un antibiotique administré par voie systémique (céfotaxime 1g/12h pendant 4 jour dans l'étude de

Stoutenbeek et al [87]) ne permet pas d'affirmer que l'effet préventif n'est lié qu'à l'interaction entre les pathogènes du tube digestif et le système immunitaire digestif. L'apport entérale de probiotiques a montré également une diminution du risque infectieux en réanimation (pneumonie acquise sous ventilation mécanique notamment), toutefois l'effectif de patients (n=281) issu de la compilation de 5 études dans cette métaanalyse reste faible [89]. L'importance de l'interaction intestin-pathogène mérite de plus amples études.

Conclusion

La mise en évidence des DAMPs a récemment métamorphosé notre compréhension de l'inflammation aseptique observée après un polytraumatisme. Leur mise en circulation très précoce dans les suites du trauma induit une inflammation systémique matérialisée par un orage cytokinique simultanément pro- et anti-inflammatoire ainsi qu'une activation des PNN qui sont les médiateurs principaux de la dysfonction d'organes. Le rôle joué par le tube digestif dans la genèse de la défaillance d'organe reste d'actualité mais sa participation passerait par une action pro-inflammatoire médiée par la lymphe et pas par des translocations bactériennes. L'immunosuppression serait la résultante de plusieurs phénomènes observés au niveau des cellules de l'immunité innée, dont la diminution de l'expression des molécules impliquées dans la reconnaissance de l'antigène (TLR), la diminution des molécules présentatrices de l'antigène (HLA-DR, CD28) mais également l'intensité de la réaction anti-inflammatoire, initiée dès la phase précoce post-traumatique.

D'importants espoirs reposent sur la mise au point de stratégies thérapeutiques visant à moduler l'intensité de la réponse duale, pro et anti-inflammatoire initiale. La prévention des infections post-traumatiques, associées à un excès de mortalité, doit faire appel à un monitoring de l'immunité au lit du patient dont les modalités restent à définir.

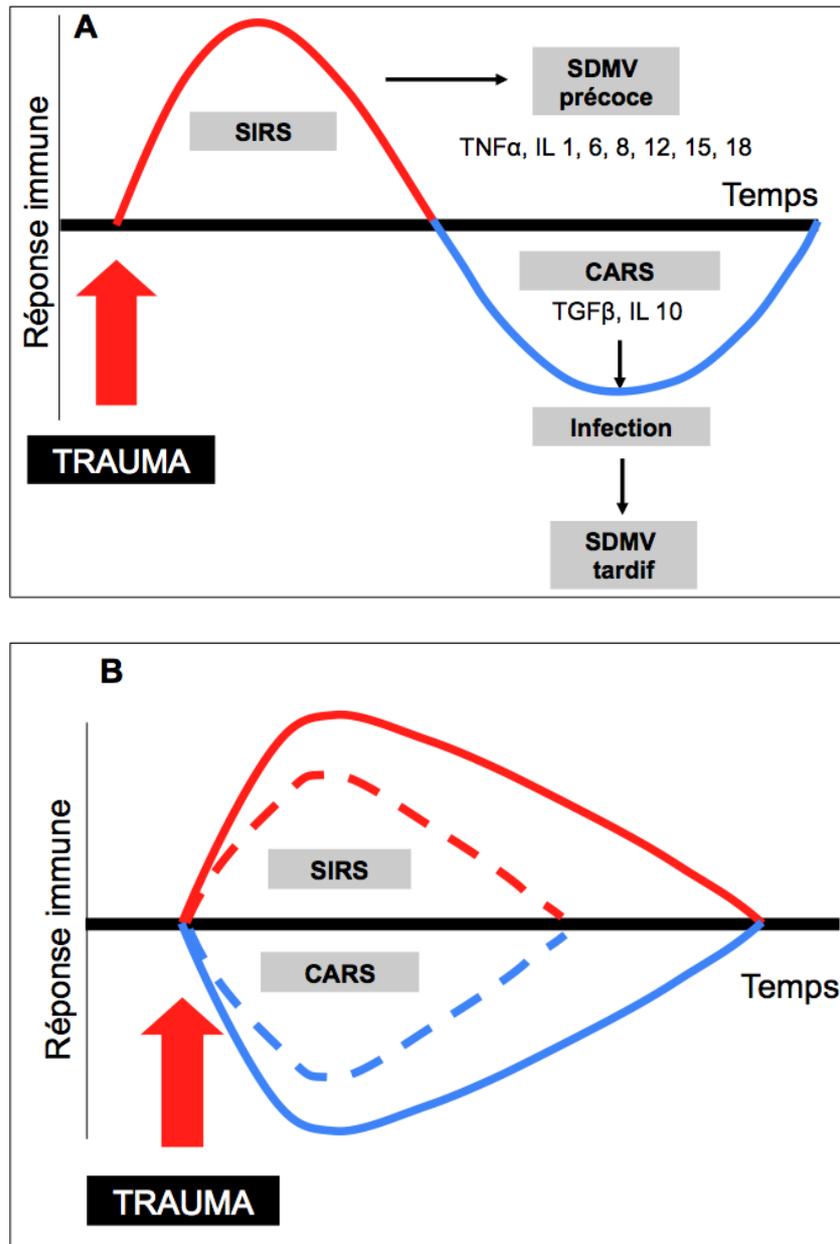


Figure 1 : Représentation schématique de l'évolution de la réponse immune suite à un polytraumatisme.

A) Profil décrit par Moore et al. [9] montrant une phase pro-inflammatoire (SIRS) suivie d'une phase anti-inflammatoire (CARS).

B) Profil décrit par Xiao et al. [17], montrant la coexistence dès la phase aigüe d'éléments de SIRS et de CARS. Les courbes en pointillés représentent la réponse immune des patients qui ne présentent pas de complications. Les courbes continues représentent la réponse immune des patients qui présentent des complications post-traumatiques (infection, défaillance d'organe).

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique. CARS = « Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome », SDMV = Syndrome de Défaillance Multiviscérale

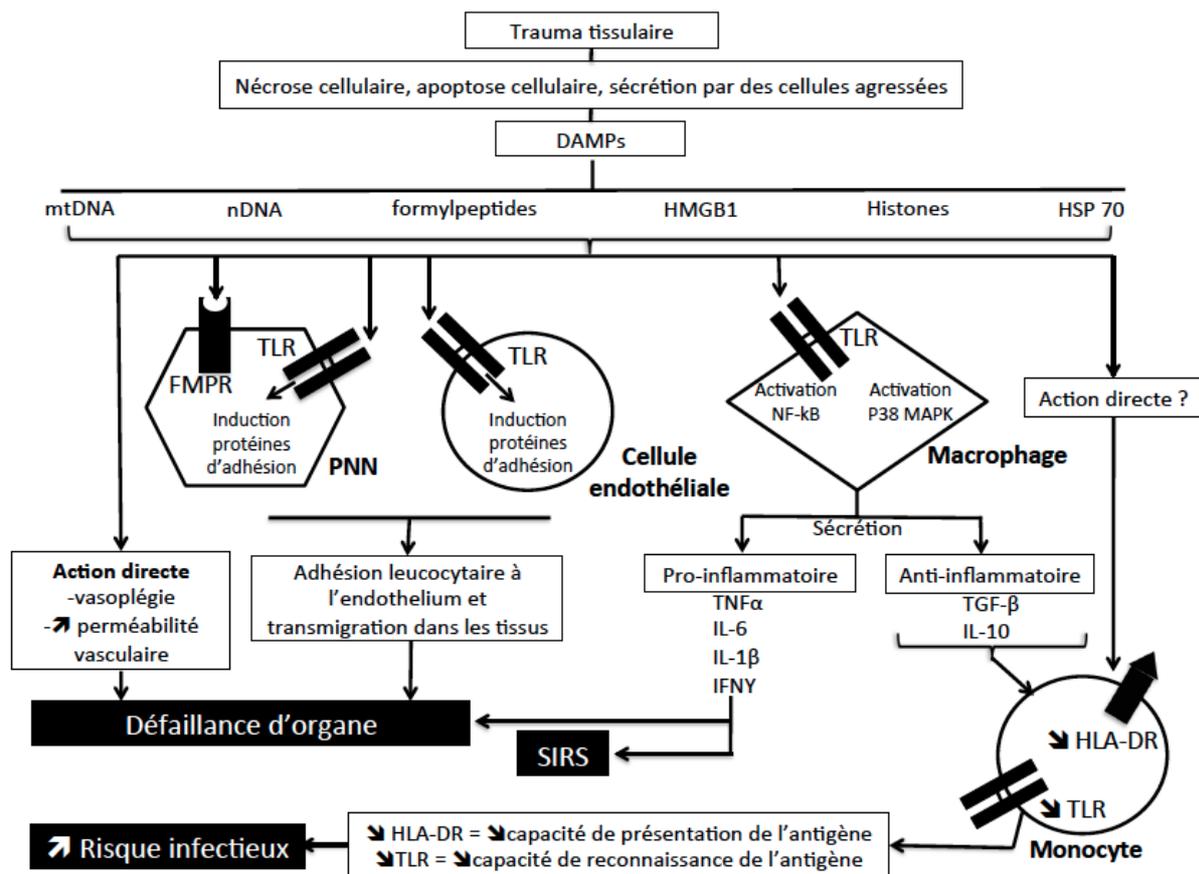


Figure 2: Schéma de synthèse liant les DAMPs à l'inflammation et à l'immunosuppression post-traumatique. L'encadré "action directe ?" formule une hypothèse d'action directe des DAMPs sur la diminution d'expression du TLR et de l'HLA-DR par les monocytes. DAMPs = *Damage associated molecular patterns*. FMPR = *Formylpeptide Receptor*. HLA-DR = *Human Leucocyte Antigen-Antigen D Related*. HMGB1 = *High Mobility Group Box-1*. HSP 70 = *Heat shock protein 70*. IFN = Interferon. IL = Interleukine. MAPK = *Mitogen Activated Protein Kinase*. mtDNA = ADN mitochondrial. nDNA = ADN nucléaire. NF-κB = *Nuclear Factor Kappa B*. PNN = Polynucléaire Neutrophile. SIRS = syndrome de réponse inflammatoire systémique. TGF = *Transforming growth Factor*. TLR = *Toll Like Receptor*. TNF = *Tumor Necrosis Factor*.

Références

- Malone DL, Kuhls D, Napolitano LM, McCarter R, Scalea T: Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J Trauma* 2001; 51:458-463.
- Donnelly TJ, Meade P, Jagels M, Cryer HG, Law MM, Hugli TE, Shoemaker WC, Abraham E: Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. *Crit Care Med* 1994; 22:768-776.
- Almahmoud K, Namas RA, Zaaqoq AM, Abdul-Malak O, Namas R, Zamora R, Sperry J, Billiar TR, Vodovotz Y: Prehospital Hypotension Is Associated With Altered Inflammation Dynamics and Worse Outcomes Following Blunt Trauma in Humans. *Crit Care Med* 2015; 43:1395-1404.
- Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, Tweardy DJ: Distinct effects of systemic infusion of G-CSF vs. IL-6 on lung and liver inflammation and injury in hemorrhagic shock. *Shock* 2000; 14:41-48.
- Sato H, Tanaka T, Kita T, Tanaka N: A quantitative study of lung dysfunction following haemorrhagic shock in rats. *Int J Exp Pathol* 2010; 91:267-275.
- Hensler T, Sauerland S, Bouillon B, Raum M, Rixen D, Helling HJ, Andermahr J, Neugebauer EA: Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble

- tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *J Trauma* 2002; 52:962-970.
7. Miller-Graziano CL, Szabo G, Griffey K, Mehta B, Kodys K, Catalano D: Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TGF beta) production in posttrauma immunosuppression. *J Clin Immunol* 1991; 11:95-102.
 8. Shahani R, Klein LV, Marshall JG, Nicholson S, Rubin BB, Walker PM, Lindsay TF: Hemorrhage-induced alpha-adrenergic signaling results in myocardial TNF-alpha expression and contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H84-92.
 9. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC: Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40:501-510.
 10. Timmermans K, Kox M, Vaneker M, van den Berg M, John A, van Laarhoven A, van der Hoeven H, Scheffer GJ, Pickkers P: Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:551-561.
 11. Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Kipar A, Yu W et al: Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:160-169.
 12. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464:104-107.
 13. Kolaczowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:159-175.
 14. Gu X, Yao Y, Wu G, Lv T, Luo L, Song Y: The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One* 2013; 8:e72834.
 15. Simmons JD, Lee YL, Mulekar S, Kuck JL, Brevard SB, Gonzalez RP, Gillespie MN, Richards WO: Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Ann Surg* 2013; 258:591-596
 16. Hazeldine J, Hampson P, Opoku FA, Foster M, Lord JM: N-Formyl peptides drive mitochondrial damage associated molecular pattern induced neutrophil activation through ERK1/2 and P38 MAP kinase signalling pathways. *Injury* 2015; 46:975-984.
 17. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, Minei JP et al: A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 2011; 208:2581-2590.
 18. Liu T, Qian WJ, Gritsenko MA, Xiao W, Moldawer LL, Kaushal A, Monroe ME, Varnum SM, Moore RJ, Purvine SO et al: High dynamic range characterization of the trauma patient plasma proteome. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5:1899-1913.
 19. Peltz ED, Moore EE, Eckels PC, Damle SS, Tsuruta Y, Johnson JL, Sauaia A, Silliman CC, Banerjee A, Abraham E: HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock* 2009; 32:17-22.
 20. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, Carles M, Howard M, Pittet JF: Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2009; 13:R174.
 21. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Wilkman E, Pakkanen J, Stenfors J, Tuominen RK, Lepantalo M, Carpen O, Parkkinen J, Rauvala H: Regulation of monocyte migration by amphoterin (HMGB1). *Blood* 2004; 104:1174-1182.
 22. Tadie JM, Bae HB, Jiang S, Park DW, Bell CP, Yang H, Pittet JF, Tracey K, Thannickal VJ, Abraham E et al: HMGB1 promotes neutrophil extracellular trap formation through interactions with Toll-like receptor 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304:L342-349.
 23. Kim JY, Park JS, Strassheim D, Douglas I, Diaz del Valle F, Asehounne K, Mitra S, Kwak SH, Yamada S, Maruyama I et al: HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288:L958-965.
 24. Lorne E, Dupont H, Abraham E: Toll-like receptors 2 and 4: initiators of non-septic inflammation in critical care medicine? *Intensive Care Med* 2010; 36:1826-1835.
 25. Abraham E: Unraveling the role of high mobility group box protein 1 in severe trauma. *Crit Care* 2009; 13:1004.
 26. Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC: Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma* 2002; 52:611-617
 27. Minei JP, Cuschieri J, Sperry J, Moore EE, West MA, Harbrecht BG, O'Keefe GE, Cohen MJ, Moldawer LL, Tompkins RG et al: The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:1129-1135.
 28. Nast-Kolb D, Aufmkolk M, Rucholtz S, Obertacke U, Waydhas C: Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma* 2001; 51:835-841

29. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC: Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40:501-510
30. Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, Fischler M, Riou B: Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. *Br J Anaesth* 1999; 82:97-103.
31. Vatner SF, Boettcher DH, Heyndrickx GR, McRitchie RJ: Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circulation research* 1975; 37:236-242.
32. Liu LM, Ward JA, Dubick MA: Hemorrhage-induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin. *Shock* 2003; 19:208-214.
33. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR: Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:267-271.
34. Zhao G, Zhao Y, Pan B, Liu J, Huang X, Zhang X, Cao C, Hou N, Wu C, Zhao KS et al: Hypersensitivity of BKCa to Ca²⁺ sparks underlies hyporeactivity of arterial smooth muscle in shock. *Circ Res* 2007; 101:493-502.
35. Song R, Bian H, Wang X, Huang X, Zhao KS: Mitochondrial injury underlies hyporeactivity of arterial smooth muscle in severe shock. *Am J Hypertens* 2011; 24:45-51.
36. Vicaut E, Stucker O, Teisseire B, Duvelleroy M: Effects of changes in systemic hematocrit on the microcirculation in rat cremaster muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 6:225-235.
37. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Goulopoulou S, Webb RC: Mitochondrial N-formyl peptides induce cardiovascular collapse and sepsis-like syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308:H768-777.
38. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E, Duranteau J: Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2014; 42:1433-1441.
39. Sugrue M, D'Amours SK, Joshipura M: Damage control surgery and the abdomen. *Injury* 2004; 35:642-648.
40. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, Evans DC, Razek T, Michel RP, Christou NV: Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg* 2002; 236:634-642.
41. Barsness KA, Arcaroli J, Harken AH, Abraham E, Banerjee A, Reznikov L, McIntyre RC: Hemorrhage-induced acute lung injury is TLR-4 dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287:R592-599.
42. Bowler RP, Arcaroli J, Abraham E, Patel M, Chang LY, Crapo JD: Evidence for extracellular superoxide dismutase as a mediator of hemorrhage-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284:L680-687.
43. Flanagan JJ, Jr., Rush BF, Jr., Murphy TF, Smith S, Machiedo GW, Hsieh J, Rosa DM, Heneghan JB: A "treated" model for severe hemorrhagic shock: a comparison of conventional and germ-free animals. *J Med* 1990; 21:104-120.
44. Salman FT, Buyruk MN, Gurler N, Celik A: The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. *J Pediatr Surg* 1992; 27:802-804.
45. Deitch EA, Ma L, Ma WJ, Grisham MB, Granger DN, Specian RD, Berg RD: Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice. *J Clin Invest* 1989; 84:36-42.
46. Border JR, Hassett J, LaDuca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B, Losi P, Border D: The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* 1987; 206:427-448.
47. Brathwaite CE, Ross SE, Nagele R, Mure AJ, O'Malley KF, Garcia-Perez FA: Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury: evidence using immunofluorescence. *J Trauma* 1993; 34:586-589.
48. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-1652.
49. Mythen MG, Barclay GR, Purdy G, Hamilton-Davies C, Mackie IJ, Webb AR, Machin SJ: The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 1993; 4:999-1005.
50. Roumen RM, Frieling JT, van Tits HW, van der Vliet JA, Goris RJ: Endotoxemia after major vascular operations. *Journal of vascular surgery* 1993; 18:853-857.
51. Charbonney E, Tsang JY, Li Y, Klein D, Duque P, Romaschin A, Marshall JC: Endotoxemia Following Multiple Trauma: Risk Factors and Prognostic Implications. *Crit Care Med* 2014; 44:335-341.
52. Reino DC, Pisarenko V, Palange D, Doucet D, Bonitz RP, Lu Q, Colorado I, Sheth SU, Chandler B, Kannan KB et al: Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One* 2011; 6:e14829.

53. Clark JA, Coopersmith CM: Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007; 28:384-393.
54. Mainous MR, Ertel W, Chaudry IH, Deitch EA: The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? *Shock* 1995; 4:193-199.
55. Souza DG, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM: The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. *J Immunol* 2004; 173:4137-4146.
56. Benhamou Y, Favre J, Musette P, Renet S, Thuillez C, Richard V, Tamion F: Toll-like receptors 4 contribute to endothelial injury and inflammation in hemorrhagic shock in mice. *Crit Care Med* 2009; 37:1724-1728.
57. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, Edouard A, Espevik T, Miyake K, Werts C, Cavaillon JM: Toll-like receptor-mediated tumor necrosis factor and interleukin-10 production differ during systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:158-164.
58. Desai KH, Tan CS, Leek JT, Maier RV, Tompkins RG, Storey JD: Dissecting inflammatory complications in critically injured patients by within-patient gene expression changes: a longitudinal clinical genomics study. *PLoS Med* 2011; 8:e1001093.
59. Gouel-Cheron A, Allaouchiche B, Floccard B, Rimmele T, Monneret G: Early daily mHLA-DR monitoring predicts forthcoming sepsis in severe trauma patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:2229-2230.
60. Gouel-Cheron A, Allaouchiche B, Guignant C, Davin F, Floccard B, Monneret G: Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *PLoS One* 2013; 7:e33095.
61. Gouel-Cheron A, Venet F, Allaouchiche B, Monneret G: CD4+ T-lymphocyte alterations in trauma patients. *Crit Care* 2012; 16:432.
62. Thompson CM, Park CH, Maier RV, O'Keefe GE: Traumatic injury, early gene expression, and gram-negative bacteremia. *Crit Care Med* 2014; 42:1397-1405.
63. Li H, Itagaki K, Sandler N, Gallo D, Galenkamp A, Kaczmarek E, Livingston DH, Zeng Y, Lee YT, Tang IT et al: Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78:272-279
64. Ganter MT, Brohi K, Cohen MJ, Shaffer LA, Walsh MC, Stahl GL, Pittet JF: Role of the alternative pathway in the early complement activation following major trauma. *Shock* 2007; 28:29-34.
65. Burk AM, Martin M, Flierl MA, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, Bruckner U, Stahl GL, Blom AM, Perl M et al: Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock* 2012; 37:348-354.
66. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L et al: Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 2011; 305:1201-1209.
67. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM: Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 2004; 32:2234-2240.
68. Seekamp A, van Griensven M, Dhondt E, Diefenbeck M, Demeyer I, Vundelinckx G, Haas N, Schaechinger U, Wolowicka L, Rammelt S et al: The effect of anti-L-selectin (aselizumab) in multiple traumatized patients--results of a phase II clinical trial. *Crit Care Med* 2004; 32:2021-2028.
69. Rhee P, Morris J, Durham R, Hauser C, Cipolle M, Wilson R, Luchette F, McSwain N, Miller R: Recombinant humanized monoclonal antibody against CD18 (rhuMAB CD18) in traumatic hemorrhagic shock: results of a phase II clinical trial. *Traumatic Shock Group. J Trauma* 2000; 49:611-619
70. Nathens AB, Nester TA, Rubenfeld GD, Nirula R, Gernsheimer TB: The effects of leukoreduced blood transfusion on infection risk following injury: a randomized controlled trial. *Shock* 2006; 26:342-347.
71. Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G, Andrianakis I, Katsouyanni K, Karpaliotis D, Economidou J, Syfras D, Roussos C: Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* 2000; 28:8-15.
72. Nakos G, Malamou-Mitsi VD, Lachana A, Karassavoglou A, Kitsioli E, Agnandi N, Lekka ME: Immunoparalysis in patients with severe trauma and the effect of inhaled interferon-gamma. *Crit Care Med* 2002; 30:1488-1494.
73. de Felipe Junior J, da Rocha e Silva Junior M, Maciel FM, Soares Ade M, Mendes NF: Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:383-388.
74. Spruijt NE, Visser T, Leenen LP: A systematic review of randomized controlled trials exploring the effect of immunomodulative interventions on infection, organ failure, and mortality in trauma patients. *Crit Care* 2010; 14:R150.
75. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, Volk HD, Doecke WD, Falke KJ, Gerlach H: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a

- double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-520.
76. Roquilly A, Broquet A, Jacqueline C, Masson D, Segain JP, Braudeau C, Vourc'h M, Caillon J, Altare F, Josien R et al: Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10+ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit Care Med* 2014; 42:e752-761.
 77. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, Floch H, Chabanne R, Geeraerts T, Roger C et al: Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:706-716.
 78. Roquilly A, Broquet A, Jacqueline C, Gautreau L, Segain JP, de Coppet P, Caillon J, Altare F, Josien R, Asehnoune K: Toll-like receptor-4 agonist in post-haemorrhage pneumonia: role of dendritic and natural killer cells. *Eur Respir J* 2014; 42:1365-1378.
 79. Roquilly A, Gautreau L, Segain JP, de Coppet P, Seville V, Jacqueline C, Caillon J, Potel G, Lejus C, Josien R et al: CpG-ODN and MPLA prevent mortality in a murine model of post-hemorrhage-Staphylococcus aureus pneumonia. *PLoS One* 2010, 5:e13228.
 80. Sodhi CP, Jia H, Yamaguchi Y, Lu P, Good M, Egan C, Ozolek J, Zhu X, Billiar TR, Hackam DJ: Intestinal Epithelial TLR-4 Activation Is Required for the Development of Acute Lung Injury after Trauma/Hemorrhagic Shock via the Release of HMGB1 from the Gut. *J Immunol* 2015; 194:4931-4939.
 81. Degos V, Maze M, Vacas S, Hirsch J, Guo Y, Shen F, Jun K, van Rooijen N, Gressens P, Young WL et al: Bone fracture exacerbates murine ischemic cerebral injury. *Anesthesiology* 2013; 118:1362-1372.
 82. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, Weber-Carstens S, Hasper D, Keh D, Zuckermann H et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:640-648.
 83. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, Cotton BA, Holcomb JB, Wade CE, Ostrowski SR: Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg* 2016.
 84. Pati S, Matijevic N, Doursout MF, Ko T, Cao Y, Deng X, Kozar RA, Hartwell E, Conyers J, Holcomb JB: Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation, and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependent and diminish between days 0 and 5 after thaw. *J Trauma* 2010; 69 :S55-63.
 85. Nelson A, Statkevicius S, Schott U, Johansson PI, Bentzer P: Effects of fresh frozen plasma, Ringer's acetate and albumin on plasma volume and on circulating glycocalyx components following haemorrhagic shock in rats. *Intensive Care Med Exp* 2016; 4(1):6.
 86. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA et al: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:471-482.
 87. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A: The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2007; 33:261-270.
 88. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviani X, Martin C: Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996; 109:765-772.
 89. Gu WJ, Deng T, Gong YZ, Jing R, Liu JC: The effects of probiotics in early enteral nutrition on the outcomes of trauma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:310-317.

Aucun conflit d'intérêt