

Mécanismes immunologiques post-traumatiques : du préhospitalier à la défaillance d'organes.

Dr Pierre-Olivier Ludes^{1,2}

Pr Julien Pottecher^{1,2}

¹ *Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, 1, Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex*

² *Université de Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Faculté de Médecine, Institut de Physiologie, EA3072, « Mitochondries, Stress oxydant et Protection Musculaire », 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex.*

Auteur correspondant : Pr Julien Pottecher
Email : julien.pottecher@chru-strasbourg.fr

Déclarations de conflits d'intérêts : aucun conflit d'intérêt

Points Essentiels

- Le traumatisme sévère reste grevé d'une mortalité et d'une morbidité particulièrement préoccupantes, au point de constituer la première cause d'années de vie perdues pondérées par la qualité (QALYs). Si l'hémorragie non contrôlable et les lésions dévastatrices du système nerveux central restent les deux premières causes de mortalité précoce après traumatisme grave, 25 à 30% des décès post-traumatiques surviennent en réanimation des suites de défaillances d'organes secondaires (*secondary organ failures* ou SOF).
- Ces SOF font intervenir principalement deux mécanismes physiopathologiques :
 1. une réaction exacerbée de l'immunité innée, dont l'intensité est proportionnelle à l'ampleur des lésions traumatiques et aux concentrations d'alarmines (aussi nommées *Damage-Associated Molecular Patterns* ou DAMPs) circulantes dont les acteurs (complément, polynucléaires neutrophiles et leur arsenal protéolytique) vont directement léser les cellules endothéliales et épithéliales des organes vitaux (poumon, foie, rein) aboutissant à des syndromes qui menacent le pronostic vital (ALI, ARDS, AKI, vasoplégie et coagulopathie post-traumatiques...). A côté des lésions tissulaires directement liées au traumatisme mécanique et à la destruction des barrières macro- et microscopiques, le choc hémorragique constitue un facteur aggravant et décuple la libération de DAMPs par un mécanisme d'hypoperfusion cellulaire. Il en va de même pour les interventions chirurgicales extensives lorsqu'elles sont réalisées en phase inflammatoire.
 2. une immunosuppression post-traumatique, qui s'initie dans les suites immédiates du traumatisme mais dont les conséquences (anergie immunitaire, désactivation monocytaire, réponse de type Th₂, réactivations virales, susceptibilité aux infections bactériennes) n'apparaissent qu'après quelques jours et confinent le patient dans un état persistant d'inflammation, d'immunosuppression et de catabolisme (*PICS syndrome*).
- En plus de conforter le bien-fondé de doctrines déjà adoptées sur des bases cliniques (*damage-control surgery*, réanimation hémostatique, acide tranexamique), ces découvertes récentes laissent entrevoir des voies thérapeutiques nouvelles, ciblant soit les DAMPs eux-mêmes (dornase alfa), leurs récepteurs et l'arsenal des polynucléaires ou modulant l'activité de l'immunité innée (glucocorticoïdes, IFN γ , GM-CSF).

1. Introduction

La proportion de décès attribuable au traumatisme est en augmentation constante [1]. Alors que les accidents de la route représentaient en l'an 2000 la dixième cause d'années de vie perdues (DALYs), ils en représentaient déjà la cinquième cause en 2016 [2], chiffre auparavant projeté à l'horizon 2030 [3]. Les deux premières causes de décès post-traumatiques (hémorragie incoercible et lésions extensives du système nerveux central), si elles restent majoritaires, ont vu leur incidence diminuer sous l'effet conjugué des politiques de prévention routière, des progrès de la médecine préhospitalière et de nouveaux concepts de médecine militaire, plus récemment intégrés dans la pratique civile [4]. Le corollaire est la survie et l'hospitalisation en réanimation de patients qui ont subi des lésions traumatiques majeures, fréquemment compliquées de choc hémorragique et/ou d'interventions chirurgicales et radiologiques d'hémostase.

Les médecins sont alors confrontés à des situations cliniques qui, en tout point, miment le sepsis dans ses formes sévères alors qu'aucun agent pathogène ne peut être mis en évidence. Longtemps considérée comme étant la conséquence d'une translocation endotoxinique et/ou bactérienne à travers une paroi digestive mal perfusée [5], la réaction inflammatoire systémique (SIRS) post-traumatique est plus vraisemblablement liée à une réaction exacerbée, non spécifique, de l'immunité innée à la libération de molécules de stress, encore appelées alarmines ou *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) par les tissus mécaniquement lésés et les cellules hypoperfusées. C'est donc bien la théorie du « danger », défendue par Polly Matzinger au début des années 1990 [6], qui semble à l'œuvre dans ces événements très précoces.

Après avoir rappelé le lien qui unit traumatisme tissulaire et immunité innée, nous aborderons les mécanismes physiopathologiques initiaux, les vecteurs des lésions organiques, les manifestations cliniques des défaillances d'organes secondaires avant d'envisager les approches thérapeutiques actuelles et les voies de recherches futures.

2. Traumatisme tissulaire et Immunité innée

2.1. Traumatisme tissulaire initial

L'immunologie contemporaine a récemment évolué depuis la conception initiale opposant le « soi » et le « non-soi » [7], confrontée à la découverte des récepteurs Toll [8] pour aboutir à la « théorie du danger » selon laquelle toute lésion tissulaire, toute modification (même non létale) de l'homéostasie cellulaire conduit très rapidement à l'activation de l'immunité innée [6].

A côté de l'immunité acquise (ou adaptative) dont la mise en place nécessite un long processus de présentation d'antigène préalablement transformés dans des cellules présentatrices (cellules dendritiques et macrophages), coexiste donc une immunité innée, immédiate, répondant de façon presque instantanée à la présence extracellulaire de composés ou d'organites « du soi » habituellement exclusivement compartimentés en intracellulaire. A la faveur d'une libération passive ou d'une sécrétion active, ces molécules se retrouvent en situation extracellulaire et/ou intravasculaire [9]. Une fois libérées, ces alarmines du « soi » ou *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) vont lier des récepteurs spécifiques (*Toll-like receptors* [TLRs], *NOD-like receptors* [NLRs], *RIG-I-like receptors* [RLRs], *AIM2-like receptors* [ALR], *C-type lectin-like receptors* [CLRs], *formyl peptide receptors* [FPRs]) à la surface des cellules immunitaires et parenchymateuses pour activer des acteurs très

puissants de la phase liquidienne (fractions C3_a et C5_a du complément) et cellulaire (monocytes, polynucléaires neutrophiles) de l'immunité innée [10].

Parmi ces DAMPs de nature moléculaire très variée (acides nucléiques nucléaire [nDNA] et mitochondrial [mtDNA], protéines nucléaires [HMGB1, histones, HSP], radicaux libres de l'oxygène, composants de la matrice extracellulaire [acide hyaluronique, heparan sulfate]...) et dont la liste s'allonge chaque mois, certains sont particulièrement remarquables notamment lorsqu'ils sont analysés sous le prisme de la théorie endosymbiotique de l'évolution.

Cette théorie stipule qu'à la faveur de bénéfices mutuels, une bactérie (α -protobacterium) ait intégré l'ancêtre de nos cellules eucaryotes il y a 1,5 milliards d'années pour, *in fine*, devenir l'organelle « mitochondrie », usine énergétique de la cellule telle que nous la connaissons actuellement [11,12]. De nombreux composés mitochondriaux (ADN mitochondrial [mtDNA], formyl peptide, facteur de transcription mitochondrial A [TFAM]) ont conservé une structure moléculaire très proche des composés bactériens (motifs CpG non méthylés sur le mtDNA par exemple) qui sont reconnus par les mêmes récepteurs (TLR9, FPR1 et 2) à la surface des polynucléaires neutrophiles que ceux qui lient les composés bactériens [13,14]. Ainsi, lorsque des cellules sont lésées par un phénomène traumatique mécanique, des composés mitochondriaux, habituellement confinés et compartimentés dans la mitochondrie, se retrouvent en situation intracytoplasmique et extracellulaire, pouvant alors respectivement conduire à la constitution de l'inflammasome [15] et à l'activation des *Pattern Recognition Receptors* (PRRs [16]) à la surface des polynucléaires et des cellules endothéliales. Même en l'absence de destruction mécanique, lorsqu'une faillite énergétique cellulaire ou un stress oxydant d'autre origine aboutit à une oxydation du mtDNA par les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, des fragments oxydés de mtDNA traversent le pore de transition mitochondrial, lient des récepteurs intracytoplasmiques (NLRP1 et TLR9 endosomaux), aboutissant à la synthèse d'Il-1 β , d'Il-18 et de HMGB1 et, après avoir traversé la membrane cytoplasmique, activent localement d'autres cellules par l'intermédiaire de la liaison aux TLR9 membranaires [17] (**Figure 1**).

2.2. Rôle aggravant de l'état de choc hémorragique

Les phénomènes inflammatoires sont exacerbés lorsque le traumatisme grave se complique de choc hémorragique traumatique. Dans ces circonstances, l'hypoperfusion cellulaire et le degré majeur d'attrition tissulaire vont majorer la libération de DAMPs

[18,19]. Les paramètres d'intensité, de durée du choc ainsi que la compartimentalisation des lésions traumatiques (ou leur absence) sont des éléments décisifs de l'ampleur de la réaction inflammatoire. Lorsque la dette en oxygène devient trop intense et que l'homéostasie cellulaire n'est plus assurée, les phénomènes de nécrose vont aggraver la réaction inflammatoire [20,21]. En termes de phénotype d'activation leucocytaire et de temporalité, traumatisme sévère et endotoxinémie semblent induire des réponses similaires sur les leucocytes circulants [22]. L'hème est également un puissant DAMP et la transfusion pourrait opérer, *per se* (adénosine libérée par les érythrocytes hémolysés, libération d'Il-33) un effet pro-inflammatoire puissant [23-25].

2.3. Rôle aggravant des interventions chirurgicales extensives

Bien que très régulièrement nécessaires pour obtenir l'hémostase des foyers hémorragiques, les interventions chirurgicales vont occasionner de nouveaux foyers d'attrition tissulaire qui, s'ils sont très étendus ou prolongés dans le temps, vont exacerber la

réaction inflammatoire par une libération supplémentaire de DAMPs [26,27]. Dans ce contexte, la mise en œuvre d'une stratégie de « *Damage Control Surgery* » est à même de limiter cette nouvelle agression inflammatoire [28,29]. Cet aspect sera développé plus avant dans la section 5. Approches thérapeutiques contemporaines

3. Mécanismes physiopathologiques initiaux et vecteurs des lésions organiques

3.1. *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) ou alarmines

Déjà évoqués dans le chapitre précédent, nombreuses sont les molécules candidates au statut d'alarmines. Leur nature moléculaire, leur localisation cellulaire et les récepteurs sur lesquels elles se fixent sont multiples. De nombreuses tentatives de classification n'ont pas encore réussi à couvrir toutes les situations au cours desquelles les DAMPs interviennent comme initiateurs de la réaction inflammatoire post-traumatique [21,30,31]. La caractéristique commune est celle de molécules endogènes, habituellement non soumises à la reconnaissance du système immunitaire mais émises, secrétées activement ou libérées à la faveur d'un stress tissulaire ou cellulaire, fût-il une minime modification moléculaire de l'homéostasie cellulaire [32].

Une grande majorité des DAMPs exerce une activité pro-inflammatoire mais certains d'entre eux (lipoxines, resolvines, protectines et maresines) ont, au contraire, un effet d'atténuation de la réaction inflammatoire et de résolution des lésions tissulaires [33]. Pour la plupart, il semble exister un lien entre leur concentration plasmatique précoce (dans les minutes ou heures post-traumatiques) et l'intensité du traumatisme tissulaire (quantifié en clinique par l'*Injury Severity Score*, ISS) [19,34,35]. Par ailleurs, de nombreux auteurs ont également décrit une association statistiquement significative entre les concentrations plasmatiques de DAMPs, les scores de défaillance d'organes et la mortalité après traumatisme sévère [19,34,36-38].

3.2. Récepteurs TLR, NLRP1 et RAGE

Situés pour la plupart (mais non exclusivement) sur la membrane cytoplasmique ou endosomale des cellules de l'immunité innée, les *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) reconnaissent habituellement plusieurs ligands parmi les molécules endogènes (DAMPs) mais également d'origine microbienne (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMPs) [16,39,40]. Leur activation aboutit habituellement à la phosphorylation de molécules adaptatrices (MyD88, TRIF) puis de relais intra-cytoplasmiques (IRAK, TRAF3, TRAF6, TAK1, TBK1 et IKK) qui convergent vers 3 facteurs de transcription (MAP kinase, NF- κ B, IRF3/7), déclenchant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, chimiotactiques et notamment d'interféron de type I (IFN-I) et de TNF α [23,40].

De manière intéressante, un même DAMP peut stimuler un même récepteur qui, lui-même, reconnaît plusieurs DAMPs et PAMPs; ces phénomènes de redondance et de complémentarité renforcent la puissance activatrice des molécules de stress et rendent peu efficaces les stratégies visant à contrôler les phénomènes inflammatoires initiaux en ne ciblant qu'un seul de ces récepteurs [41].

3.3. Polynucléaires neutrophiles et plaquettes

Parmi les leucocytes, les polynucléaires vont être à l'origine des principaux effets cytotoxiques décrits au cours de la réaction inflammatoire initiale. Ils constituent en effet la première ligne de défense en cas de contamination microbienne. Doués de chimiotactisme, les

neutrophiles vont suivre un gradient de chémokines pour atteindre les organes sites de lésions [42], même non initialement inflammatoires [43]. Les DAMPs eux-mêmes (ATP, formyl peptide, mtDNA) peuvent être à l'origine de ce gradient chimiotactique [44]. Les polynucléaires sont également capables de synthétiser et d'excréter de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (Il-1 β , Il-6, Il-18, TNF α) qui vont amplifier (localement et à distance) la réaction inflammatoire [15,42]. En outre, les neutrophiles possèdent l'intégralité des récepteurs Toll (à l'exception de TLR3), les récepteurs au formyl peptide (FPR1 et FPR2) ainsi que le récepteur aux bases purinergiques (P₂X₇), NLRP3 et RAGE. Plaquettes et polynucléaires neutrophiles interagissent, entretiennent un cercle d'auto-amplification inflammation \rightarrow thrombose \rightarrow inflammation et sont à l'origine de la libération de microvésicules et d'exosomes qui propagent la réaction inflammatoire à distance de la lésion traumatique [41].

La sécrétion de chémokines et l'expression endothéliale de molécules d'adhésion aboutissent à l'attraction puis à la diapédèse de polynucléaires neutrophiles dans l'interstitium des organes « cibles » au rang desquels le poumon fait figure de première victime. Une fois dans l'interstitium des tissus cibles, les neutrophiles déploient leur arsenal cytolytique : myéloperoxidase, élastase neutre, métallinoprotéases de la matrice extracellulaire (MMP-8 et MMP-9), radicaux libres de l'oxygène et *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) sur lesquels nous reviendrons. Activés par les DAMPs, les polynucléaires activés acquièrent un phénotype qui leur fait synthétiser plus de radicaux libres de l'oxygène. De façon incidente, les polynucléaires ainsi activés présentent également une moindre propension à l'apoptose et persistent ainsi plus longtemps dans les tissus avec une activité lytique exacerbée. Cet effet, sous dépendance de l'Il-18 et du GM-CSF est lié à une dysfonction mitochondriale [12] et à une moindre activation de la voie extrinsèque de l'apoptose [42].

Parallèlement à l'acquisition d'un profil pro-inflammatoire et d'une augmentation de leur durée de vie, les polynucléaires activés vont s'avérer moins efficaces dans leur fonction d'identification et de destruction des pathogènes microbiens. En effet, ils présentent une moindre réponse cytokinique à la stimulation bactérienne [39], une moindre expression d'anticorps de surface et une atteinte profonde des fonctions de phagocytose [45,46].

3.3.1. Lésions tissulaires

Après traumatisme grave, les lésions prédominent évidemment dans les zones soumises à l'action mécanique directe de l'objet contendant ou aux forces de décélération. Ces lésions font l'objet des traitements d'hémostase, de parage, d'ostéosynthèse non spécifique.

Moins connues et non présentes initialement sont les lésions tissulaires qui apparaissent à distance des zones anatomiques directement impliquées dans le traumatisme et qui sont la conséquence directe des actions lytiques des acteurs de l'immunité innée [10,23] (**Figure 2**). Elles s'exercent essentiellement au niveau du tissu pulmonaire [47,48] mais également au niveau du foie [49,50], des reins [36] et du cerveau [51] (**Figure 3**). Les lésions intéressent les cellules épithéliales, endothéliales et font essentiellement intervenir l'arsenal des polynucléaires neutrophiles : stress oxydant, action des élastases, protéases myéloperoxidases et des NETs.

3.3.2. Relocalisation

En situation expérimentale, la réalisation d'une lésion abdominale entraîne une relocalisation des leucocytes des sites pulmonaires vers le compartiment abdominal, réalisant littéralement une désertion du tissu pulmonaire qui devient consécutivement plus vulnérable aux pathogènes de l'environnement et aux infections opportunistes [52]. Cette situation est particulièrement préoccupante au sein des lésions de contusion pulmonaire dans lesquelles la présence de neutrophiles permet le nettoyage progressif des débris cellulaires et la phagocytose des éléments du « non-soi ».

Un déficit de l'apoptose leucocytaire empêche la mort des neutrophiles stimulés par le trauma, prolonge leur persistance et renforce le caractère auto-agressif des neutrophiles sénescents [53].

3.3.3. *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)*

Les *Neutrophil Extracellular Traps* (ou NETs) sont composés d'ADN décondensé (nucléaire ou mitochondrial), d'histones, et d'enzymes cytoplasmiques leucocytaires à fort potentiel lytique (élastase, myéloperoxydase, protéase, NADPH oxydase). Initialement décrits comme moyen de défense anti-infectieuse des polynucléaires neutrophiles, les NETs sont expulsés dans l'espace extracellulaire pour immobiliser, capter puis détruire les pathogènes microbiens. Ce mécanisme, appelé nétose, était initialement décrit comme une forme de mort cellulaire au cours de laquelle le suicide du polynucléaire permettait le contrôle d'un pathogène. A côté de cette première nétose (dite « suicidaire » et relativement lente) existe également une nétose dite « vitale » [54], de déclenchement plus rapide (quelques minutes après stimulation des récepteurs TLR₂ et TLR₄). Comme d'autres éléments de l'arsenal inflammatoire, les NETs peuvent également induire de nombreuses lésions tissulaires de l'hôte, contribuant ainsi aux phénomènes d'auto-immunité, de métastase, d'immunothrombose et de coagulation inappropriée.

Les neutrophiles sénescents ou « immortalisés » sous l'effet d'un défaut des mécanismes apoptotiques (cf. supra) sont plus susceptibles de libérer des NETs.

Dans le contexte de lésions mécaniques ou post-traumatiques, les lésions lytiques des NETs ont été mises en évidence chez le traumatisé sévère [55-57], au niveau hépatique après ischémie/reperfusion [50], au niveau pulmonaire [58], après une agression aussi légère que la ventilation mécanique [59] et aboutissent très fréquemment à la destruction des cellules endothéliales ou épithéliales [60]. Le poumon est en effet une cible privilégiée des NETs après traumatisme sévère [38,61]. Dans le cadre de l'ARDS post-infectieux, les concentrations plasmatiques de NETs sont plus élevées par rapport à celles de patients septiques sans ARDS et elles sont corrélées à la gravité de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire et à la mortalité [62]. L'inhibition totale de la synthèse de NETs chez des souris knock-out (PAD4^{-/-}) induit une surmortalité infectieuse. Par contre, leur dégradation partielle à l'aide d'une DNase synthétique semble conférer un avantage en terme de survie chez l'animal. De façon incidente, une faible activité DNase plasmatique était associée à un risque plus important de déclarer un ARDS dans une cohorte de patients de réanimation [62].

3.4. Atteinte des barrières cellulaires et tissulaires, endothéliopathie

L'activation initiale et intense du système orthosympathique aboutit à des zones de vasoconstriction intense, contrebalancée par une libération importante d'oxyde nitrique (NO) par les cellules lésées. Coexistent ainsi des zones perfusées en excès et des zones peu ou non perfusées, occasionnellement nommées « *microcirculatory weak units* » [63].

L'atteinte profonde du cytosquelette endothélial aboutit à l'apparition d'une hyperperméabilité endothéliale, source d'œdème interstitiel majeur [64]. Cet œdème interstitiel augmente les distances de diffusion de l'oxygène et aggrave les phénomènes ischémiques. Enfin, l'expression de molécules d'adhésion à la surface du revêtement endothélial va favoriser le recrutement puis la diapédèse de leucocytes activés qui vont amplifier les phénomènes inflammatoires [65]. Après traumatisme sévère, le revêtement endothélial va ainsi passer d'un phénotype physiologiquement anti-adhésif et anticoagulant à un phénotype pro-adhésif et procoagulant.

Sun *et al.* ont ainsi montré que l'exposition de cellules endothéliales à des DAMPs mitochondriaux s'accompagnait d'une augmentation de la perméabilité endothéliale et de l'expression de molécules d'adhésion et que ce mécanisme était partiellement dépendant de la présence de neutrophiles [65]. L'atteinte de la fonction « barrière » des parois cellulaires et vasculaires favorise le développement d'œdème et favorise la pénétration de pathogènes et molécules dérivées (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMPs [10]).

4. Manifestations cliniques chez le traumatisé grave (Figures 2 et 3)

4.1. Vasoplégie post-traumatique

Très fréquemment observée dans les suites d'un traumatisme grave, la vasoplégie fut longtemps mise sur le compte d'une endotoxémie et/ou d'une translocation bactérienne favorisées par l'hypoperfusion splanchnique et un épuisement des réserves en noradrénaline endogène. On sait maintenant que de nombreux composés cellulaires libérés après traumatisme (protéines mitochondriales notamment) sont porteurs de peptides formylés [66], très proches des composés bactériens, et se lient à des récepteurs au formyl peptide (FPR) situés sur la paroi des artères de résistance et du myocarde [67]. De la même façon que des peptides bactériens provoquent une diminution du tonus vasculaire sur anneau de vaisseau isolé, inhibée par addition dans le milieu d'un antagoniste du FPR, des peptides mitochondriaux issus de foie, de rate ou de liquide d'alésage fémoral exercent exactement le même effet [67,68]. Chez le rat et chez l'homme, le choc hémorragique traumatique aboutit à la mise en circulation de grandes quantités de ces peptides formylés [69]. Les polynucléaires basophiles semblent être particulièrement impliqués dans cet état de vasoplégie post-traumatique et la moindre sensibilité aux catécholamines exogènes [68].

4.2. Lésions pulmonaires

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire post-traumatique est multifactorielle. A côté des lésions de contusions pulmonaires dont souffrent 15 à 20% des patients traumatisés graves [70,71], de nombreuses agressions (physique, chimique, infectieuse, inflammatoire...) mettent à mal l'homéostasie de cet organe. Ainsi, la libération de nucléosomes après traumatisme sévère est directement liée à la destruction de cellules épithéliales pulmonaires en culture et, chez les patients, il existe une proportionnalité directe entre sévérité du traumatisme (score ISS) et concentration de nucléosomes circulants [38]. Les NETs sont des acteurs privilégiés des lésions pulmonaires inflammatoires après traumatisme [35,72,73]. La ventilation mécanique ainsi que la transfusion érythrocytaire sont deux autres sources d'agression qui font également intervenir les mécanismes de nétose [24,25,59].

4.3. Coagulopathie post-traumatique

La coagulopathie post-traumatique est un élément majeur de la « triade létale » qui fait la mortalité initiale des patients traumatisés graves en choc hémorragique [74]. Si la dilution,

la perte de facteurs, l'hypothermie et l'acidose contribuent de façon tout à fait significative à son développement, l'attrition tissulaire, longtemps suspectée dans la survenue de la *trauma-induced coagulopathy* (TIC) fait intervenir les acteurs de l'immunité innée : DAMPs (ADN extracellulaire, HMGB1) et NETs [57].

Dans une population de 168 patients admis dans un trauma center de niveau I, Cohen *et al.* ont mis en évidence une proportionnalité entre les concentrations plasmatiques de HMGB1 (mesurées dans les 30 min après admission au déchocage) et l'intensité de la coagulopathie et de la fibrinolyse post-traumatiques attestées par des tests usuels (INR, concentration de protéine C, tPA, D-dimères) [36]. Des résultats similaires ont été observés par Russel *et al.* dans une population de 149 enfants blessés graves chez lesquels les concentrations plasmatiques d'ADN complexé aux histones étaient significativement associées à la gravité de la coagulopathie post-traumatique, attestée par méthode thrombo-élastographique [75].

Par ailleurs, la libération de glycocalix par l'endothélium des tissus lésés va aboutir à un phénomène d'auto-héparinisation [76].

4.4. Immunosuppression post-traumatique

Très longtemps décrits comme consécutifs, les mécanismes pro- et anti-inflammatoires post-traumatiques sont en fait déclenchés de manière synchrone et précoce après traumatisme grave [77]. Le principe de la cicatrice immunologique (*immunological scar*) décrit l'ensemble des mécanismes par lesquels l'immunité innée et adaptative deviennent moins opérantes après traumatisme grave [23]. Parmi ces nombreux mécanismes, on retiendra des modifications épigénétiques conduisant à un phénomène d'extinction (« *silencing* ») de l'immunité innée par des altérations chromatiniennes, une diminution de la réponse phagocytaire, une diminution de l'expression des molécules du complexe HLA-DR à la surface des monocytes, la promotion d'un phénotype Th₂ parmi les lymphocytes et, sous l'effet de HMGB1, une prolifération des cellules « suppressives » ainsi qu'une expansion clonale de monocytes altérés [39]. L'adénosine des bases puriques, présente en grande quantité dans les cellules lésées et le produit d'hémolyse des érythrocytes transfusés diminue l'activité des lymphocytes effecteurs, augmente le phénomène de tolérance immunitaire ainsi que les fonctions suppressives et l'anergie des cellules T [23].

4.4.1. La voie anti-inflammatoire cholinergique

Des arguments expérimentaux [78] et cliniques [79] attestent l'existence d'une puissante voie anti-inflammatoire activée par la stimulation vagale, notamment chez les patients traumatisés crâniens.

4.4.2. Susceptibilité aux infections bactériennes

Très régulièrement décrite, la susceptibilité anormale des patients traumatisés (particulièrement les cérébrolésés) [47] aux infections bactériennes (notamment pulmonaires) fait intervenir une diminution de l'expression d'HLA-DR et de la capacité de production cytokinique *ex vivo* par des leucocytes stimulés [39].

4.4.3. Réactivations virales

A l'instar des patients qui développent des réactivations de virus latents après sepsis [80], des PCR systématiques réalisées chez des patients blessés graves ont récemment révélé des réactivations virales pour *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus* et *Herpes simplex virus*

[81] après traumatisme sévère. Ce phénomène d'évasion immunitaire semble être associé à une expression plus importante d'Il-10, archétype de l'interleukine anti-inflammatoire. Sans qu'un lien de causalité ait pu être établi, la mise en évidence d'une réactivation virale était associée à la survenue d'infections opportunistes bactériennes et fongiques.

4.4.4. Influence de l'âge et des comorbidités

L'âge impacte tout autant l'intensité de la réaction pro-inflammatoire initiale [72] que l'immunosuppression post-traumatique, plus marquée chez les patients de plus de 65 ans [46,82].

4.5. *Multiple-Organ-Dysfunction Syndrome* (MODS) et *Persistent Inflammation-immunosuppressive Catabolism Syndrome* (PICS)

Le terme PICS a récemment remplacé celui de *late MODS* et se caractérise, du point de vue immunitaire par une lymphopénie ($< 0,8$ G/L) une diminution de la production cytokinique *in vivo*, une diminution de l'expression de HLA-DR, des capacités phagocytaires, une augmentation de la production de molécules suppressives (PDL-1, CTLA-4, BTLA et HVEM) ainsi qu'une atteinte de l'immunité adaptative avec un *switch* Th₂. Sur le plan du catabolisme, les stigmates habituellement relevés sont une perte de poids $> 10\%$ pendant l'hospitalisation, un indice de masse corporelle < 18 , une albuminémie $< 30\text{g/L}$ et/ou des concentrations de pré-albumine et de *retinol-binding protein* respectivement inférieures à 100mg/L et $100\mu\text{g/L}$ [83].

Le défaut d'ossification des fractures, qui ralentit la récupération fonctionnelle des patients et prolonge parfois l'hospitalisation serait également la conséquence d'une réaction immunitaire initiale dérégulée, notamment par un défaut de minéralisation de la matrice extracellulaire péri-fracturaire [84].

5. Approches thérapeutiques contemporaines

5.1. Acide tranexamique

En plus de son action évidente sur la diminution du saignement à l'origine des résultats spectaculaires de l'étude Crash2 [85], l'acide tranexamique pourrait également agir par une diminution de l'activité pro-inflammatoire des produits de dégradation de la fibrine [86].

5.2. Chélation des DAMPs

La captation définitive ou la chélation des DAMPs par du matériel synthétique (polyéthylèneimine, hexadiméthrine bromide) disposé à proximité des lésions traumatiques [87] ou administré par voie systémique [19] semble offrir des résultats intéressants.

5.3 *Damage-controlled surgery*

Si le positionnement de cette doctrine chirurgicale en situation de médecine militaire ou en cas d'afflux massif de victimes ne pose plus question, sa mise en place à l'échelon individuel et en médecine « civile » est parfois plus difficile [88], concurrencée en cela par les techniques chirurgicales dites « mini-invasives », notamment en chirurgie orthopédique et

traumatologique [4,89]. Il n'en demeure pas moins vrai que la réaction immunitaire initiale peut être exacerbée par une chirurgie extensive de type « *early total care* » chez les patients traumatisés les plus sévères [28,90] et pourrait avantageusement être convertie en une chirurgie plus courte au cours de laquelle l'hémostase et le parage des zones contaminées prime sur la restitution anatomique [91].

Pour ce qui concerne la chirurgie intra-péritonéale, des éléments récents indiquent que des reprises chirurgicales itératives permettent de diminuer les concentrations intrapéritonéales de DAMPs (mtDNA, formyl peptide) après chirurgie d'hémostase (chez 10 patients) et que plus le temps passé entre deux laparotomies augmente, plus la concentration de DAMPs est élevée dans le liquide péritonéal [29].

De façon collective, la décision de *damage control surgery* pourrait être prise sur des critères cliniques et biologiques simples et ceci vaut aussi à l'échelon individuel pour les cas les plus extrêmes (bénins et *in extremis* [92,93]). L'indication est beaucoup plus difficile à poser pour les patients de la catégorie intermédiaire, chez lesquels les critères cliniques et biologiques se chevauchent et pour lesquels une analyse extemporanée des concentrations plasmatiques de DAMPs ou de l'intensité de la réaction inflammatoire pourraient être d'une aide précieuse [27,91].

6. Voies de recherche futures

Le système des récepteurs Toll et PRR est interconnecté et redondant, rendant potentiellement inefficace une stratégie thérapeutique qui ne ciblerait que certains d'entre eux, à l'aide d'anticorps monoclonaux notamment. A l'inverse, une stratégie qui agirait plus en amont et de manière moins spécifique, en réduisant le titre ou la persistance des DAMPs circulants après traumatisme sévère pourrait « écrêter » et moduler ce phénomène inflammatoire, dont on sait qu'il est aigu et peu persistant dans le temps [94]. Dans ce cadre, peuvent être proposés :

- ° L'administration d'agents qui lysent l'ADN extracellulaire double brin telle que la dornase alfa
- ° Des polymères synthétiques qui lient et emprisonnent les acides nucléiques circulants [19]

Bloquer de manière non réversible certains mécanismes qui conduisent à la synthèse d'agents cytolytiques (protéine arginine déiminase 4 [PAD4] pour la synthèse des NETs par exemple) peut s'avérer contreproductif en majorant la susceptibilité des patients aux infections opportunistes [62].

Pour restaurer les fonctions défailtantes des cellules immunitaires à l'origine du syndrome PICS, de nombreuses voies ont été proposées :

- ° glucocorticoïdes à faible dose [95,96]
- ° IFN γ [97]
- ° facteurs de croissance comme le GM-CSF [97]

Plus récemment, des stratégies de « *biological damage control* » ont été proposées [15]. Elles font appel à des antagonistes recombinants du récepteur à l'Il-1, à des anticorps anti-Il-1 β , ou à des récepteurs solubles « leurres » à l'Il-1. Partant du principe qu'une action

très en amont de la chaîne DAMPs→leucocytes→ effecteurs toxiques serait plus efficace qu'une stratégie ciblant les molécules effectrices, certains auteurs préconisent une action ciblée sur les DAMPs eux-mêmes (dornase alfa, anticorps anti-histones), leurs récepteurs (antagoniste du FPR1 [Cyclosporine H [26]], du FPR2 [WRW4 [68]], du TLR9 [ODN TTAGGG[35]]), le glycocalix [98,99], le système du complément et ses interactions avec la coagulation.

7. Conclusions

L'approche de l'immunité innée après traumatisme grave, envisagée à travers le prisme de la « théorie du danger », donne un nouvel éclairage sur certains mécanismes physiopathologiques insuffisamment étayés par les théories qui prévalaient jusqu'alors [100]. Les *Damage Associated Molecular Patterns*, même si leur cadre nosologique doit encore être précisé, constituent ainsi des biomarqueurs précieux parce que libérés précocement, de façon proportionnelle à l'intensité du traumatisme et à la gravité des lésions secondaires redoutées à distance. De plus, la plupart des molécules regroupées sous l'acronyme DAMPs ne sont pas des témoins passifs des mécanismes immunitaires post-traumatiques mais bien des acteurs majeurs et souvent le bras armé de la réponse inflammatoire exacerbée.

Dans ce contexte, nul doute qu'ils puissent également constituer une cible thérapeutique, non pour en annihiler entièrement la libération mais pour l'amener à des valeurs plus faibles, n'obérant pas l'homéostasie tissulaire et permettant une défense anti-infectieuse préservée.

De nombreux essais précliniques et études devront cependant encore être menées pour vérifier que ce concept, séduisant de prime abord, puisse se traduire par une réduction de la morbimortalité post-traumatique.

Références :

- [1] Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- [2] Department of Information, Evidence and Research WHO, Geneva. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016 2018:1–49. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalDALYmethods_2000_2015.pdf [Accessed August 31st, 2018]
- [3] Lord JM, Midwinter MJ, Chen Y-F, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014;384:1455–65. doi:10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
- [4] Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA, Ball CG, Kirkpatrick AW, Faris PD, et al. Indications for Use of Damage Control Surgery in Civilian Trauma Patients: A Content Analysis and Expert Appropriateness Rating Study. *Ann Surg* 2016;263:1018–27. doi:10.1097/SLA.0000000000001347.
- [5] Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989;124:699–701.
- [6] Matzinger P. The evolution of the danger theory. *Expert Review of Clinical Immunology* 2014;8:311–7. doi:10.1586/eci.12.21.
- [7] Ribatti D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance. vol. 167. 2015. doi:10.1016/j.imlet.2015.07.004.
- [8] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle*/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973–83.
- [9] Heil M, Land WG, Tör M. Editorial: Wound Recognition across the Tree of Life. *Front Plant Sci* 2016;7:317. doi:10.1111/1365-2745.12526.
- [10] Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol* 2018;19:327–41. doi:10.1038/s41590-018-0064-8.
- [11] Ku C, Nelson-Sathi S, Roettger M, Sousa FL, Lockhart PJ, Bryant D, et al. Endosymbiotic origin and differential loss of eukaryotic genes. *Nature* 2015;524:427–32. doi:10.1038/nature14963.
- [12] Meyer A, Laverny G, Bernardi L, Charles AL, Alsaleh G, Pottecher J, et al. Mitochondria: An Organelle of Bacterial Origin Controlling Inflammation. *Front Immunol* 2018;9:428. doi:10.1172/JCI76012.
- [13] Calfee CS, Matthay MA. Clinical immunology: Culprits with evolutionary ties. *Nature* 2010;464:41–2. doi:10.1038/464041a.
- [14] West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol* 2011;11:389–402. doi:10.1038/nri2975.
- [15] Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Front Immunol* 2018;9:3. doi:10.1186/s40621-016-0084-5.
- [16] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10:826–37. doi:10.1038/nri2873.
- [17] Schumacker PT, Gillespie MN, Nakahira K, Choi AMK, Crouser ED, Piantadosi CA, et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;306:L962–74. doi:10.1152/ajplung.00073.2014.
- [18] Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:370–9.

- doi:10.1056/NEJMra1705649.
- [19] Aswani A, Manson J, Itagaki K, Chiazza F, Collino M, Wupeng WL, et al. Scavenging Circulating Mitochondrial DNA as a Potential Therapeutic Option for Multiple Organ Dysfunction in Trauma Hemorrhage. *Front Immunol* 2018;9:891. doi:10.3389/fimmu.2018.00891.
- [20] Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 2009;361:1570–83. doi:10.1056/NEJMra0901217.
- [21] Sarhan M, Land WG, Tonnus W, Hugo CP, Linkermann A. Origin and Consequences of Necroinflammation. *Physiol Rev* 2018;98:727–80. doi:10.1007/978-3-642-54215-2_23.
- [22] Visser T, Pillay J, Pickkers P, Leenen LPH, Koenderman L. Homology in systemic neutrophil response induced by human experimental endotoxemia and by trauma. *Shock* 2012;37:145–51. doi:10.1097/SHK.0b013e31823f14a4.
- [23] Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol* 2018;9:1330. doi:10.3389/fimmu.2018.01330.
- [24] Land WG. Transfusion-Related Acute Lung Injury: The Work of DAMPs*. *Transfus Med Hemother* 2013;40:3–13. doi:10.1159/000345688.
- [25] Simmons JD, Freno DR, Muscat CA, Obiako B, Lee Y-LL, Pastukh VM, et al. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase I. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:120–5. doi:10.1097/TA.0000000000001269.
- [26] Hauser CJ, Sursal T, Rodriguez EK, Appleton PT, Zhang Q, Itagaki K. Mitochondrial damage associated molecular patterns from femoral reamings activate neutrophils through formyl peptide receptors and P44/42 MAP kinase. *J Orthop Trauma* 2010;24:534–8. doi:10.1097/BOT.0b013e3181ec4991.
- [27] Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, Mayer-Kuckuk P, Schuetz MA, Harris IA, et al. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. *Lancet* 2012;380:1109–19. doi:10.1016/S0140-6736(12)60991-X.
- [28] Pape H-C, Grimme K, Van Griensven M, Sott AH, Giannoudis P, Morley J, et al. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma* 2003;55:7–13. doi:10.1097/01.TA.0000075787.69695.4E.
- [29] Martinez-Quinones PA, McCarthy CG, Mentzer CJ, Wenceslau CF, Holsten SB, Webb RC, et al. Peritoneal cavity lavage reduces the presence of mitochondrial damage associated molecular patterns in open abdomen patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:1062–5. doi:10.1097/TA.0000000000001676.
- [30] Fontaine M, Lepape A, Piriou V, Venet F, Friggeri A. Innate danger signals in acute injury: From bench to bedside. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:283–92. doi:10.1016/j.accpm.2015.10.009.
- [31] Schenck EJ, Ma KC, Murthy SB, Choi AMK. Danger Signals in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:791–8. doi:10.1097/CCM.0000000000003007.
- [32] Land WG, Agostinis P, Gasser S, Garg AD, Linkermann A. Transplantation and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). *Am J Transplant* 2016;16:3338–61. doi:10.1111/ajt.13963.
- [33] Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest* 2018;128:2657–69. doi:10.1172/JCI97943.
- [34] Simmons JD, Lee Y-L, Mulekar S, Kuck JL, Brevard SB, Gonzalez RP, et al.

- Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Ann Surg* 2013;258:591–6–discussion596–8. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a4ea46.
- [35] Zhang Q, Raof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104–7. doi:10.1038/nature08780.
- [36] Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, et al. 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. doi:10.1186/cc8152.
- [37] Kutcher ME, Xu J, Vilardi RF, Ho C, Esmon CT, Cohen MJ. Extracellular histone release in response to traumatic injury: implications for a compensatory role of activated protein C. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:1389–94. doi:10.1097/TA.0b013e318270d595.
- [38] Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:160–9. doi:10.1164/rccm.201206-1037OC.
- [39] Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology* 2012;117:411–6. doi:10.1097/ALN.0b013e31825f018d.
- [40] Raymond SL, Holden DC, Mira JC, Stortz JA, Loftus TJ, Mohr AM, et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim Biophys Acta* 2017. doi:10.1016/j.bbadis.2017.01.013.
- [41] Eppensteiner J, Davis RP, Barbas AS, Kwun J, Lee J. Immunothrombotic Activity of Damage-Associated Molecular Patterns and Extracellular Vesicles in Secondary Organ Failure Induced by Trauma and Sterile Insults. *Front Immunol* 2018;9:190. doi:10.3389/fimmu.2018.00190.
- [42] Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The impact of trauma on neutrophil function. *Injury* 2014;45:1824–33. doi:10.1016/j.injury.2014.06.021.
- [43] Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med* 2011;17:1381–90. doi:10.1172/JCI5208.
- [44] McDonald B, Pittman K, Menezes GB, Hirota SA, Slaba I, Waterhouse CCM, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 2010;330:362–6. doi:10.1126/science.1195491.
- [45] Liao Y, Liu P, Guo F, Zhang Z-Y, Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS ONE* 2013;8:e68963. doi:10.1371/journal.pone.0068963.
- [46] Nacionales DC, Szpila B, Ungaro R, López MC, Zhang J, Gentile LF, et al. A Detailed Characterization of the Dysfunctional Immunity and Abnormal Myelopoiesis Induced by Severe Shock and Trauma in the Aged. *J Immunol* 2015;195:2396–407. doi:10.4049/jimmunol.1500984.
- [47] Hu PJ, Pittet J-F, Kerby JD, Bosarge PL, Wagener BM. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L1–L15. doi:10.1152/ajplung.00485.2016.
- [48] Tolle LB, Standiford TJ. Danger-associated molecular patterns (DAMPs) in acute lung injury. *J Pathol* 2013;229:145–56. doi:10.1002/path.4124.
- [49] Black GE, Sokol KK, Moe DM, Simmons J, Muscat D, Pastukh V, et al. Impact of a Novel PI3-KINASE Inhibitor in Preventing Mitochondrial DNA Damage and

- Damage Associated Molecular Pattern Accumulation: Results from the Biochronicity Project. *J Trauma Acute Care Surg* 2017. doi:10.1097/TA.0000000000001593.
- [50] Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, Tai S, Loughran P, Chen L, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury. *Hepatology* 2015;62:600–14. doi:10.1002/hep.27841.
- [51] Degos V, Maze M, Vacas S, Hirsch J, Guo Y, Shen F, et al. Bone fracture exacerbates murine ischemic cerebral injury. *Anesthesiology* 2013;118:1362–72. doi:10.1097/ALN.0b013e31828c23f8.
- [52] Zhao C, Itagaki K, Gupta A, Odom S, Sandler N, Hauser CJ. Mitochondrial damage-associated molecular patterns released by abdominal trauma suppress pulmonary immune responses. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:1222–7. doi:10.1097/TA.0000000000000220.
- [53] Paunel-Görgülü A, Kirichevska T, Lögters T, Windolf J, Flohé S. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis. *Mol Med* 2012;18:325–35. doi:10.2119/molmed.2011.00380.
- [54] Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med* 2017;23:279–87. doi:10.1038/nm.4294.
- [55] Meng W, Paunel-Görgülü A, Flohé S, Witte I, Schädel-Höpfner M, Windolf J, et al. Deoxyribonuclease is a potential counter regulator of aberrant neutrophil extracellular traps formation after major trauma. *Mediators Inflamm* 2012;2012:149560. doi:10.1155/2012/149560.
- [56] Liu F-C, Chuang Y-H, Tsai Y-F, Yu H-P. Role of neutrophil extracellular traps following injury. *Shock* 2014;41:491–8. doi:10.1097/SHK.0000000000000146.
- [57] Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 2016;30:257–61. doi:10.1016/j.blre.2015.12.004.
- [58] Porto BN, Stein RT. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol* 2016;7:311. doi:10.3389/fimmu.2016.00311.
- [59] Yildiz C, Palaniyar N, Otulakowski G, Khan MA, Post M, Kuebler WM, et al. Mechanical ventilation induces neutrophil extracellular trap formation. *Anesthesiology* 2015;122:864–75. doi:10.1097/ALN.0000000000000605.
- [60] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176:231–41. doi:10.1083/jcb.200606027.
- [61] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562–72. doi:10.1056/NEJMra1608077.
- [62] Lefrançais E, Mallavia B, Zhuo H, Calfee CS, Looney MR. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018;3. doi:10.1172/jci.insight.98178.
- [63] Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock*. *Crit Care Med* 2014;42:1433–41. doi:10.1097/CCM.0000000000000223.
- [64] Wenceslau CF, McCarthy CG, Webb RC. Formyl Peptide Receptor Activation Elicits Endothelial Cell Contraction and Vascular Leakage. *Front Immunol* 2016;7:517. doi:10.1371/journal.pone.0059989.
- [65] Sun S, Sursal T, Adibnia Y, Zhao C, Zheng Y, Li H, et al. Mitochondrial DAMPs

- increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways. *PLoS ONE* 2013;8:e59989. doi:10.1371/journal.pone.0059989.
- [66] Vinothkumar KR, Zhu J, Hirst J. Architecture of mammalian respiratory complex I. *Nature* 2014;515:80–4. doi:10.1038/nature13686.
- [67] Wenceslau CF, McCarthy CG, Goulopoulou S, Szasz T, NeSmith EG, Webb RC. Mitochondrial-derived N-formyl peptides: novel links between trauma, vascular collapse and sepsis. *Med Hypotheses* 2013;81:532–5. doi:10.1016/j.mehy.2013.06.026.
- [68] 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:H768–77. doi:10.1152/ajpheart.00779.2014.
- [69] Wenceslau CF, Szasz T, McCarthy CG, Baban B, NeSmith E, Webb RC. Mitochondrial N-formyl peptides cause airway contraction and lung neutrophil infiltration via formyl peptide receptor activation. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;37:49–56. doi:10.1016/j.pupt.2016.02.005.
- [70] Cohn SM, DuBose JJ. Pulmonary Contusion: An Update on Recent Advances in Clinical Management. *World J Surg* 2010;34:1959–70. doi:10.1007/s00383-004-1165-z.
- [71] Ganie FA, Lone H, Lone GN, Wani ML, Singh S, Dar AM, et al. Lung Contusion: A Clinico-Pathological Entity with Unpredictable Clinical Course. *Bull Emerg Trauma* 2013;1:7–16.
- [72] Itagaki K, Kaczmarek E, Lee YT, Tang IT, Isal B, Adibnia Y, et al. Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS ONE* 2015;10:e0120549. doi:10.1371/journal.pone.0120549.
- [73] McIlroy DJ, Jarnicki AG, Au GG, Lott N, Smith DW, Hansbro PM, et al. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery. *J Crit Care* 2014;29:1133.e1–5. doi:10.1016/j.jcrc.2014.07.013.
- [74] Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, Kushimoto S, Saitoh D, Hayakawa M, et al. Development of Novel Criteria of the “Lethal Triad” as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care: A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan. *Crit Care Med* 2016;44:e797–803. doi:10.1097/CCM.0000000000001731.
- [75] Russell RT, Christiaans SC, Nice TR, Banks M, Mortellaro VE, Morgan C, et al. Histone-Complexed DNA Fragments Levels are Associated with Coagulopathy, Endothelial Cell Damage, and Increased Mortality after Severe Pediatric Trauma. *Shock* 2018;49:44–52. doi:10.1097/SHK.0000000000000902.
- [76] White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:S41–9. doi:10.1097/TA.0000000000001436.
- [77] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 2011;208:2581–90. doi:10.1084/jem.20111354.
- [78] Lopez NE, Krzyzaniak M, Costantini TW, De Maio A, Baird A, Eliceiri BP, et al. Vagal nerve stimulation blocks peritoneal macrophage inflammatory responsiveness after severe burn injury. *Shock* 2012;38:294–300. doi:10.1097/SHK.0b013e31825f5fb2.
- [79] Kox M, Vrouwenvelder MQ, Pompe JC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Hoedemaekers CW. The effects of brain injury on heart rate variability and the innate immune response in critically ill patients. *J Neurotrauma* 2012;29:747–55. doi:10.1089/neu.2011.2035.

- [80] Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS ONE* 2014;9:e98819. doi:10.1371/journal.pone.0098819.
- [81] Koch RM, Kox M, Rahamat-Langendoen JC, Timmermans K, van der Hoeven JG, Pickkers P. Increased risk for secondary infections in trauma patients with viral reactivation. *Intensive Care Med* 2016;42:1828–9. doi:10.1006/viro.2002.1716.
- [82] Vanzant EL, Hilton RE, Lopez CM, Zhang J, Ungaro RF, Gentile LF, et al. Advanced age is associated with worsened outcomes and a unique genomic response in severely injured patients with hemorrhagic shock. *Crit Care* 2015;19:77. doi:10.1186/s13054-015-0788-x.
- [83] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1491–501. doi:10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [84] Bastian OW, Croes M, Alblas J, Koenderman L, Leenen LPH, Blokhuis TJ. Neutrophils Inhibit Synthesis of Mineralized Extracellular Matrix by Human Bone Marrow-Derived Stromal Cells In Vitro. *Front Immunol* 2018;9:945. doi:10.3389/fimmu.2018.00945.
- [85] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23–32. doi:10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
- [86] Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim* 2018;67:313–20. doi:10.1538/expanim.17-0143.
- [87] Lee J, Jackman JG, Kwun J, Manook M, Moreno A, Elster EA, et al. Nucleic acid scavenging microfiber mesh inhibits trauma-induced inflammation and thrombosis. *Biomaterials* 2016;120:94–102. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.12.024.
- [88] Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *Br J Anaesth* 2014;113:242–9. doi:10.1093/bja/aeu233.
- [89] Lichte P, Kobbe P, Dombroski D, Pape HC. Damage control orthopedics: current evidence. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:647–50. doi:10.1097/MCC.0b013e328359fd57.
- [90] Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma* 2007;62:1396–403. doi:10.1097/TA.0b013e318047b7f0.
- [91] Flohé S, Flohé SB, Schade FU, Waydhas C. Immune response of severely injured patients--influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:639–48. doi:10.1007/s00423-007-0203-4.
- [92] Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma* 2005;19:551–62.
- [93] Nicola R. Early Total Care versus Damage Control: Current Concepts in the Orthopedic Care of Polytrauma Patients. *ISRN Orthop* 2013;2013:329452. doi:10.1155/2013/329452.
- [94] Timmermans K, Kox M, Vaneker M, van den Berg M, John A, van Laarhoven A, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med* 2016;42:551–61.

- doi:10.1007/s00134-015-4205-3.
- [95] Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *Jama* 2011;305:1201–9. doi:10.1001/jama.2011.360.
- [96] Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, 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;2:706–16. doi:10.1016/S2213-2600(14)70144-4.
- [97] 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. doi:10.1186/cc9218.
- [98] Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* 2017;21:25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5.
- [99] Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018;379:315–26. doi:10.1056/NEJMoa1802345.
- [100] Asehnoune K, Hotchkiss RS, Monneret G. Understanding why clinicians should care about danger-associated molecular patterns. *Intensive Care Med* 2016;42:611–4. doi:10.1007/s00134-015-4198-y.

Légendes des Figures :

Figure 1 : Implication des composés mitochondriaux comme alarmines ou Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)

- A. Dans les cellules agressées (infection virale, fixation de ligands aux récepteurs Toll membranaires, défaut d'autophagie...), l'ouverture du pore de transition mitochondriale (mPTP) provoque l'issue dans le cytoplasme de composés mitochondriaux qui vont activer des Pattern Recognition Receptors (PRR) intracytoplasmiques. L'ADN mitochondrial (mtDNA) active l'AMP synthase GMP cyclique-dépendante (cGAS) aboutissant à la transcription du gène de l'interféron de type I (IFN-I). L'ADN mitochondrial, les cardiolipines et les radicaux libres de l'oxygène d'origine mitochondriale (mtROS) activent l'inflammasome NLRP3.
- B. Les cellules lésées libèrent les DAMPs mitochondriaux dans l'espace extracellulaire où ils vont activer les PRR situés à la surface des macrophages et neutrophiles. L'adénosine triphosphate (ATP) aboutit à l'ouverture de P₂X₇ au niveau de la membrane cytoplasmique des macrophages et facilite l'assemblage de l'inflammasome NLRP3. Les motifs GpG non méthylés du mtDNA sont reconnus par les TLR9. Les résidus N-formylmethionine des protéines mitochondriales sont reconnus par les récepteurs au formyl peptide de type 1 (FPR1) exprimés à la surface des neutrophiles, déclenchant leur activation et leur chimiotactisme.

D'après Meyer et al. *Front Immunol* 2018 ; 9 :536 [12]

Figure 2 : Temporalité des lésions organiques à distance après traumatisme sévère.

ALI : acute lung injury / lésion pulmonaire aigue, ARDS : acute respiratory distress syndrome / syndrome de détresse respiratoire aigue, CARS : compensatory anti-inflammatory response / réponse anti-inflammatoire compensatrice, PMN : polymorphonuclear leukocytes / polynucléaires, MTD : mitochondrial damage-associated molecular patterns / DAMPs mitochondriaux, RBP4 : retinol-binding protein 4, PS100 : protéine S100, HSP : heat shock protein / protéine de choc thermique, TNFR1 : TNF receptor 1 / récepteur au TNF de type 1, TNF- α : tumor necrosis factor α , HMGB1 : high mobility group box 1, IS : immunosuppression.

D'après Vourc'h et al. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 1330 [23].

Figure 3 : Contribution des Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) et de l'inflammasome aux défaillances d'organes après traumatisme sévère.

AIM : absent in melanoma / absente dans le mélanome, ARDS : acute respiratory distress syndrome / syndrome de détresse respiratoire aigue, ATP : adénosine triphosphate, CIRP : cold-inducible RNA binding protein / protéine de lésion à l'ARN activée par le froid, dsDNA : double-stranded DNA / ADN double brin, IR : ischémie-reperfusion, NLRP : nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeats and pyrin containing, ROS : reactive oxygen species / radicaux libres de l'oxygène, TRALI : transfusion-associated acute lung injury / lésion pulmonaire aigue associée à la transfusion, VILI : ventilation-induced lung injury / lésion pulmonaire induite par la ventilation mécanique.

D'après Bortolotti et al. *Front Immunol* 2018 ; 9 :1900 [15]