

> UNITED IN PROGRESS

Le rôle des monocytes dans la progression de la septicémie

Elena A. Sukhacheva

Directrice des Affaires médicales et scientifiques
Monde, Beckman Coulter Eurocenter. Nyon, Suisse



Introduction : Épidémiologie et définitions de la septicémie >

La septicémie représente un fardeau majeur pour les soins de santé et, malgré les progrès des possibilités de diagnostic et de traitement, la mortalité par septicémie reste encore trop élevée. Le nombre de patients en état septique aux États-Unis, au Royaume-Uni et dans l'UE est en augmentation¹⁻⁴. De toute évidence, il existe un besoin non satisfait en matière de tests de diagnostic qui permettraient à la fois une détection précoce de la septicémie et une détection des infections graves pouvant évoluer vers une septicémie, si elles ne sont pas diagnostiquées assez tôt.

La définition de la septicémie a récemment été modifiée. La définition précédente de la septicémie-2 renvoyait à une réponse inflammatoire systémique en présence d'une infection⁷. La définition actuelle de la septicémie-3 évoque une insuffisance d'organe potentiellement mortelle causée par une réponse dérégulée à l'infection de la part de l'hôte⁸. Cette nouvelle définition reflète la perception récemment acquise selon laquelle la réponse immunitaire à la septicémie est plus complexe qu'on ne le pensait auparavant, comprenant à la fois des mécanismes pro et anti-inflammatoires.

Réponse immunitaire à la septicémie >

Il est maintenant clair que le problème majeur des patients atteints de septicémie, ou à haut risque de développer cette affection, est le déséquilibre immunologique et la dérégulation des mécanismes de l'immunité innée et adaptative. La septicémie survient lorsque le système immunitaire ne parvient plus, d'une manière ou d'une autre, à maîtriser une infection grave. Après l'apparition d'une septicémie, la production de cytokines pro-inflammatoires

(IL-1 β , IL-6 et le facteur de nécrose tumorale [TNF α]) par les cellules du système immunitaire inné (neutrophiles et monocytes) peut provoquer une « tempête de cytokines » qui produit une inflammation incontrôlable, pouvant entraîner une chute brutale de la pression artérielle, des anomalies de la coagulation et, finalement, la défaillance d'organe et la mort. Dans les derniers stades de la maladie, les patients qui survivent à la tempête de cytokines peuvent mourir d'une immunosuppression liée à la septicémie et d'une incapacité du système immunitaire à lutter efficacement contre l'infection⁹. Des processus inflammatoires et immunosuppresseurs peuvent se chevaucher dans la septicémie^{10,11}, compliquant davantage la biologie de cette affection mortelle dont les mécanismes sont encore mal compris par les scientifiques. La figure 1 montre les connaissances actuelles sur le déséquilibre immunitaire dans la septicémie¹².

Les monocytes subissent également de multiples changements lors d'une septicémie, mais avant d'aborder ces phénomènes, il est important de préciser quelques informations élémentaires sur la biologie et la classification des monocytes.

Biologie et classification des monocytes >

Les monocytes sont des cellules du système immunitaire inné, la première ligne de défense du corps contre l'infection. Les autres cellules de ce système sont les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles, les mastocytes ainsi que certains types de lymphocytes tels que les cellules T- $\gamma\delta$ et les lymphocytes NK. La réponse immunitaire innée se développe au cours des premières heures et des premiers jours suivant l'invasion des agents pathogènes, et la majorité des agents pathogènes pénétrant dans le corps humain sont généralement

inactivés par cette réponse et ne nécessitent pas de mécanismes adaptatifs avec une implication lymphocytaire.

Trois sous-populations de monocytes ont été caractérisées dans le sang périphérique²³⁻²⁵. Les monocytes classiques constituent la principale population de monocytes. Avec une expression de niveau élevé du récepteur CD14 et aucune pour CD16 (CD14++CD16-), ils représentent 80 à 90 % des monocytes du sang périphérique. Les monocytes « intermédiaires » exprimant des récepteurs CD16 (CD14++CD16+) sont normalement peu nombreux, mais augmentent avec l'inflammation et la stimulation des cytokines. Les monocytes non classiques présentent une expression diminuée de CD14 et une expression accrue de CD16 (CD14+CD16++). Ils représentent 9 % à +/-5 % de tous les monocytes, avec un nombre moyen chez les donneurs sains d'environ 45 à +/- 22 cellules / μL ²⁶.

La récente analyse détaillée réalisée par *Mukherjee et al.*²⁸ a révélé les fonctions suivantes pour les sous-ensembles de monocytes : les monocytes classiques sont phagocytaires sans attributs inflammatoires, les sous-types non classiques présentent des caractéristiques inflammatoires s'ils sont activés et présentent des propriétés pour la présentation d'antigène. Enfin, les sous-types intermédiaires semblent posséder à la fois des fonctions phagocytaires et inflammatoires²⁸. En 2017, des recherches portant sur le séquençage de l'ARN unicellulaire ont découvert d'autres sous-types, décrivant ainsi six sous-populations de cellules dendritiques et quatre sous-populations de monocytes³⁹. Cette classification était fonction uniquement de l'activité transcriptionnelle ; d'autres études seront nécessaires pour comprendre les fonctions et décrire les phénotypes de toutes les sous-populations de cellules. Néanmoins, il est clair que les cellules morphologiquement similaires que nous appelons monocytes peuvent en réalité avoir des fonctions très différentes dans l'immunité humaine.

Les monocytes dans la septicémie >

Les monocytes, en tant que cellules de défense de première ligne contre l'infection, sont impliqués dans la réponse immunitaire dès les premiers stades. Il existe une abondante littérature au sujet des monocytes et des changements qu'ils subissent lors d'une septicémie.

Des changements fonctionnels dans les monocytes et, en parallèle, des changements dans leur morphologie cellulaire, ont été démontrés dans le passé pour une lignée cellulaire monocyttaire humaine THP-1 infectée par des bactéries viables de *Chlamydomydia pneumoniae*⁴¹. La différenciation des cellules infectées en macrophages s'est accompagnée d'une transformation en une morphologie amiboïde ou diffuse évaluée par microscopie après coloration au Giemsa.

Plus récemment, *Crouser et al.* ont démontré que la variabilité morphologique qui se produit lors de l'activation des monocytes au début de la réponse inflammatoire peut être saisie en mesurant l'indice de distribution monocyttaire (MDW), un indicateur

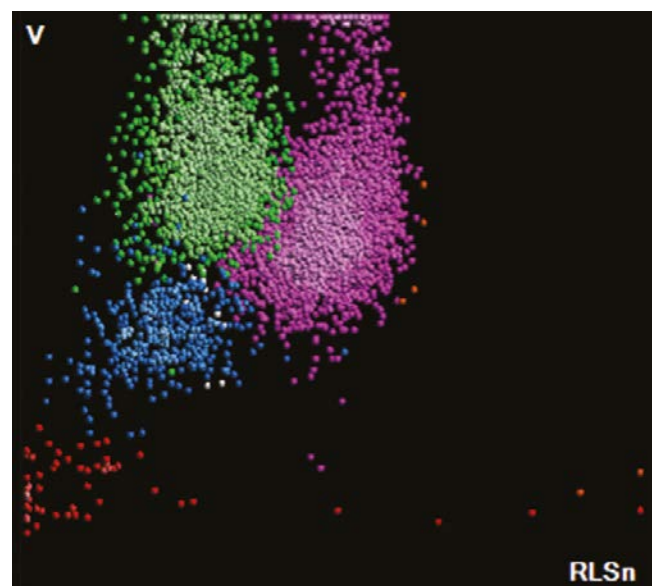
de l'anisocytose des monocytes. Les chercheurs ont montré que le MDW pourrait être un nouveau marqueur cellulaire susceptible d'aider à détecter la septicémie tôt chez les patients admis au service des urgences⁵¹. Plusieurs caractéristiques morphométriques des monocytes ont été obtenues à l'aide d'un système d'analyse cellulaire DxH 800*, qui utilise la mesure physique du volume cellulaire, de la conductivité et de plusieurs angles de diffusion laser pour classer les leucocytes en cinq sous-populations et détecter la présence de cellules anormales. Cette étude a montré que l'anisocytose des monocytes circulants apporte une valeur ajoutée significative à la numération des leucocytes (GB) pour la détection de la septicémie dans la population admise au service des urgences.

Conclusion >

En résumé, les monocytes sont une population très hétérogène de cellules qui diffèrent par leur phénotype, leur taille, leur morphologie nucléaire, leur profil génétique et leur fonction⁵². Lors d'une septicémie, cette diversité est encore plus prononcée en raison des changements fonctionnels subis par des sous-ensembles de monocytes, et s'accompagne d'une variation de la morphologie des monocytes.

La variabilité morphologique n'est que la partie émergée de l'iceberg de l'hétérogénéité biologique sous-jacente et peut s'avérer être un marqueur précoce important de la septicémie ou des infections graves comportant

un risque élevé d'évolution vers une septicémie. Une publication récente de *Crouser*⁵¹ ainsi que des recherches antérieures sur la septicémie à l'aide de paramètres morphométriques cellulaires recueillis avec un analyseur DxH 800⁵³⁻⁵⁵ peuvent jeter les bases d'une utilisation pratique du MDW en association avec les marqueurs de septicémie actuellement utilisés (GB, PCT, CRP, IL-6) pour le dépistage et le diagnostic précoces de la septicémie, conduisant à la mise en œuvre précoce d'un traitement approprié.



Représentation graphique VCS Diff 1 d'un patient atteint de septicémie

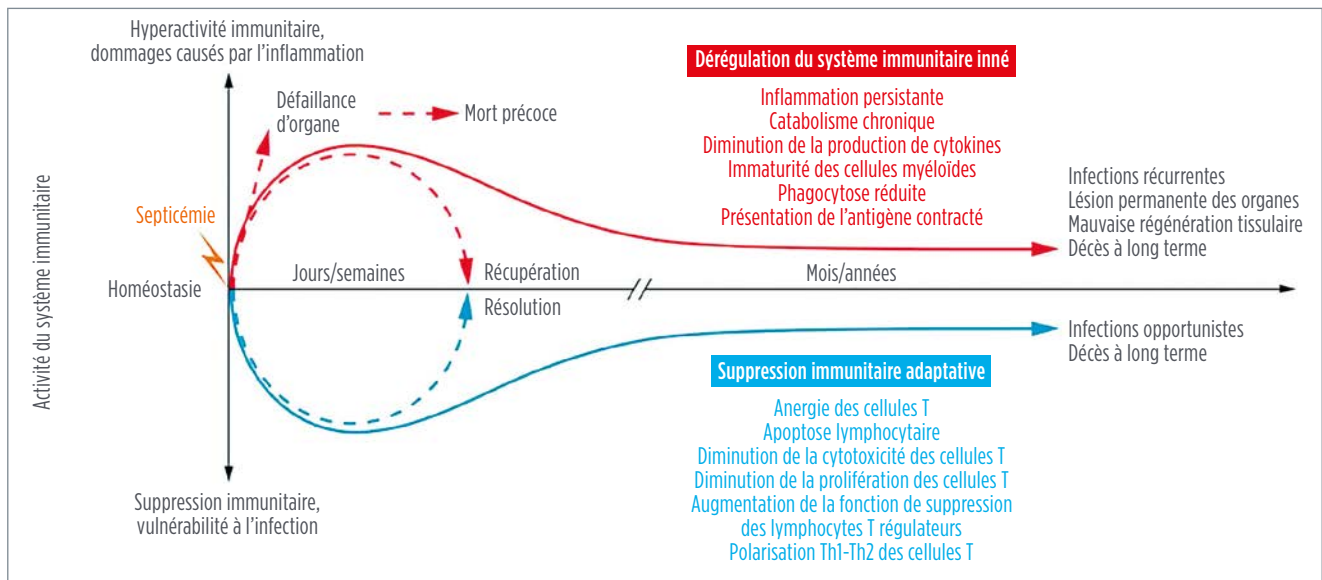


Figure 1. Dérégulation immunitaire lors de la septicémie

Auteurs : Delano MJ, Ward PA. "Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?" J Clin Invest, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23-31.

Références

- Angus DC, et al. Crit Care Med, 2001, vol. 29, no.7, pp. 1303-1310.
- Brun-Buisson C, et al. Intensive Care Med, 2004, vol. 30, pp. 580-588.
- van Gestel A et al. Crit Care, 2004, vol. 8, pp. R153-62.
- Harrison DA, et al. Crit Care Med, 2006, vol. 34, no.1, pp. 15-21.
- Gea-Banacloche JC, et al. Crit Care Med, 2004, vol. 32, no. 11 (suppl.), pp. S578-90.
- Bone RC, et al. Chest, 1992, vol. 101, pp.1644-55.
- Singer M, et al. JAMA, 2016, vol. 315, no. 8, pp.801-810.
- Hotchkiss RS, et al. Lancet Infect Dis., 2013, vol. 13, no. 3, pp. 260-268.
- Adib-Conquy M, et al. Crit Care Med, 2014, vol. 42, no 4, pp.771-80.
- Delano MJ, et al. J Clin Invest, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23-31.
- Bosmann M. et al. Trends Immunol, 2013, vol. 34, no. 3, pp. 129-136.
- Hotchkiss RS, et al. Nat Rev Immunol, 2013, vol. 13, no. 12, pp. 862-874.
- Van der Poll T, et al. Nat Rev Immunol, 2017, vol. 17, pp. 407-420.
- Stearns-Kurosawa DJ, et al. Annu Rev Pathol, 2011, vol. 6, pp. 19-48.
- Paunel-Görgülü A, et al. Mol Med, 2012 vol. 18, pp. 325-335.
- Tamayo E, et al. Crit Care, 2012 vol. 27, no. 4, pp. 415.e1-11.
- Alves-Filho JC, et al. Shock, 2010, vol. 34, Suppl 1, pp. 15-21.
- Kovach MA, et al. Curr Opin Infect Dis. 2012, vol. 25, pp. 321-327.
- Cummings CJ, et al. J Immunol, 1999, vol. 162, pp. 2341-6.
- Kasten KR, et al. Biochem Biophys Res Commun, 2010, vol. 393, pp. 28-31.
- B Passlick, et al. Blood, 1989, vol. 74, pp. 2527-2534.
- Ziegler-Heitbrock L, et al. Blood, 2010 vol. 116, no. 16, e74-80.
- Guilliams M, et al. Nat Rev Immunol, 2014, vol. 14, no. 8, pp. 571-578.
- Fingerle G, et al. Blood, 1993, vol. 82, pp. 3170-3176.
- Skrzeczynska, J, et al. Scandinavian J Immun, 2002, vol. 55, no. 6, pp. 629-638.
- Mukherjee R et al. Scientific Reports, 2015, vol. 5:13886 | DOI: 10.1038/srep13886.
- Funderburg NT, et al. Blood, 2012, vol. 120, no. 23, pp. 599-608.
- Chen P, et al. Front Immunol, 2017, vol. 8, p. 272.
- Williams DW, et al. PLoS One, 2013, vol. 8, no 7:e69270.
- Ansari AW, et al. J Clin Immunol, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 302-306.
- Dutertre CA, et al. Blood, 2012, vol. 120, no. 11, pp. 2259-68.
- Min D, et al. Mediators Inflamm, 2012; vol. 2012, Article ID 649083.
- Ryba-Stanisławowska M, Myśliwska J, et al. APMIS, 2015, vol. 123, no. 9, pp. 793-9.
- Lugo-Villarino G, et al. Eur J Immunol, 2013, vol. 43, no. 2, pp. 327-30.
- Fingerle-Rowson G, et al. Inflammation, 1998, vol. 22, pp. 367-79.
- Lee J, et al. PLoS One, 2017, vol. 12, no. 8, e0183594.
- Villani AC, et al. Science, 2017, vol. 356, issue 6335, eaah4573.
- Tak T, et al. J Innate Immun, 2017, vol. 12, no. 9, pp. 464-74.
- Yamaguchi Y, et al. Infection and Immunity, 2002, vol. 70, pp. 2392-8.
- Strohmeier JC, et al. Cytometry B Clin Cytom, 2003, vol. 53, no. 1, pp. 54-62.
- Genel F, et al. J Infect, 2010, vol. 60, no. 3, pp. 224-228.
- Satoh A, et al. Pancreas, 2002, vol. 25, no. 3, pp. 245-250.
- Volk HD, et al. Eur J Surg Suppl, 1999, vol. 584, pp. 70-72.
- Winkler MS, et al. PLoS One, 2017, vol. 12, no. 8, p. e0182427.
- Cajander S, et al. Crit Care, 2013, vol. 17, p. R223.
- Monneret G, et al. Crit Care, 2014, vol. 18:102.
- Shalova IN, et al. J Immunol, 2012, vol. 188, pp. 3,584-3,593.
- Shalova IN, et al. Immunity, 2015, vol. 42, pp. 484-498.
- Crouser ED, et al. Chest, 2017 vol. 152, no. 3, pp. 518-526.
- Crouser ED, et al. Critical Care Medicine, 2019, vol 47, pp. 1018-1025.
- Yona S, et al. Curr Opinion in Hematology, 2010, vol. 17, pp.53-59.
- Abiramalatha T, et al. J Perinatol, 2016, vol. 36, no. 9, pp. 733-738.
- Lee A-J, et al. Blood Research, 2013, vol. 48, no. 3, pp. 193-197.
- Park D-H, et al. Int Jnl Lab Hem, 2011, vol. 33, pp. 391-399.
- Dilmoula A, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2011, vol. 118, abstract 4729.

Elevate your performance. Advance patient care.

Find out more: beckmancoulter.com/United

#UnitedinProgress

*Dispositif de diagnostic in vitro marqué CE selon la Directive 98/79/CE, consulter la notice pour plus d'information.

© 2020 Beckman Coulter, Inc. Tous droits réservés. Beckman Coulter, le logo stylisé et les marques des produits et des services Beckman Coulter mentionnées ici sont des marques ou des marques déposées de Beckman Coulter, Inc. aux États-Unis et dans d'autres pays.

Pour connaître les adresses et les numéros de téléphone des bureaux Beckman Coulter dans le monde entier, rendez-vous sur la page www.beckmancoulter.com/contact

03-2018 WT-74852 FRE, Juin 2020

