



Available online at
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Diminution de l'expression monocytaire de HLA-DR et risque d'infection hospitalière

Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection

A. Chéron^a, G. Monneret^b, C. Landelle^c, B. Floccard^a, B. Allaouchiche^{a,*}

^a Département d'anesthésie-réanimation, service de réanimation, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, pavillon G, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^b Laboratoire d'immunologie, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^c Service hygiène, épidémiologie et prévention, hôpital Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 mai 2009

Accepté le 5 février 2010

Disponible sur Internet le 30 mars 2010

Mots clés :

HLA-DR
 Monocytes
 Traumatisme
 Chirurgie
 Pronostic
 Sepsis

Keywords:

HLA-DR antigens
 Monocytes
 Injuries
 Surgery
 Prognostic ;Sepsis

RÉSUMÉ

Objectif. – L'objectif de cette mise au point est de présenter brièvement le système moléculaire HLA-DR et d'évaluer l'intérêt de la mesure de son expression monocytaire dans le dépistage précoce des patients à risque d'infections nosocomiales en réanimation.

Source des données. – La recherche a été établie à partir de la base de données PubMed[®], en se limitant aux articles en langue anglaise et française. Les mots-clés employés séparément ou en combinaison étaient les suivants : HLA-DR, sepsis, traumatisés, brûlés, accident vasculaire cérébral (AVC), pancréatite, chirurgie, pronostic, immunité, monocytes.

Extraction des données. – Les données des articles sélectionnés ont été revues et les informations cliniques et biologiques pertinentes en ont été extraites.

Synthèse des données. – La diminution de l'expression monocytaire de HLA-DR (mHLA-DR) représente un marqueur fiable de l'altération monocytaire et de l'immunoparalysie, permettant d'évaluer l'état général fonctionnel du système immunitaire. Les différentes situations d'admission en réanimation, comme les sepsis, les traumatismes, les brûlures graves, les chirurgies invasives, les accidents vasculaires cérébraux ou les pancréatites aiguës, se caractérisent toutes par un état d'immunodépression transitoire, d'amplitude variable en fonction des pathologies. L'importance de la baisse de mHLA-DR permet de prédire le développement des infections nosocomiales, sans qu'aucune valeur seuil n'ait pu, à ce jour, être exactement déterminée.

Conclusion. – mHLA-DR présente un intérêt en réanimation pour dépister les patients à risque d'infection nosocomiale. À l'avenir, ces derniers devraient pouvoir bénéficier de stratégies préventives afin d'en éviter le développement.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – The aim of this bibliographic review is to evaluate the usefulness of the measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes (mHLA-DR) in predicting the development of nosocomial infections and unfavourable outcome in critically ill patients.

Data source. – References obtained from the medical database PubMed[®] in English and in French were reviewed. The keywords included separately or in combination were: HLA-DR antigens, sepsis, trauma, injuries, wounds, burns, stroke, pancreatitis, postoperative, prognostic, immunity, monocytic.

Data extraction. – Data in selected articles were reviewed, clinical and basic science research relevant information were extracted.

Data synthesis. – Low mHLA-DR expression appears as a marker for monocytic dysfunctions and immunosuppression, temporarily present in the majority of critically ill patients admitted to the ICU (sepsis, trauma injuries, postoperative, burns, pancreatitis and stroke). The decrease in mHLA-DR expression is a predictor of septic complications in all these clinical conditions. However, no predictive threshold value could be determined regarding unfavourable outcome.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bernard.allaouchiche@chu-lyon.fr (B. Allaouchiche).

Conclusion. – The monitoring of mHLA-DR expression could be a biomarker to detect ICU patients at high risk of developing secondary nosocomial infections. Those patients could probably benefit of preemptive strategies to prevent these infections.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les infections nosocomiales représentent un problème majeur de santé publique. Leur prévalence à l'hôpital est de 5,38 % [1]. Leur importance est nettement plus élevée dans les unités de réanimation, avec une incidence de 12,45 % en 2005 [2]. Celles-ci sont responsables d'une morbi-mortalité conséquente, ainsi que d'une augmentation de la durée de séjour en réanimation et des coûts générés [3–4]. Malgré l'ensemble des mesures d'hygiène et de surveillance mises en place, cette proportion reste stable, expliquant la lutte continue contre ces infections.

Récemment, grâce aux avancées physiopathologiques, un nouveau facteur de risque a été identifié dans l'évolution des patients de réanimation : l'immunodépression. En effet, il est maintenant admis que toute situation de stress inflammatoire sévère s'accompagne secondairement d'une dépression immunitaire induite par des mécanismes anti-inflammatoires initialement dédiés à contrôler la réponse inflammatoire inaugurale. Ce mécanisme a été retrouvé dans de nombreuses circonstances motivant l'admission des patients en réanimation, comme les sepsis, les polytraumatismes ou les chirurgies invasives.

En l'absence de signes cliniques permettant d'identifier cet état, différents paramètres biologiques ont été évalués afin de définir le statut immunitaire des patients. Parmi les biomarqueurs étudiés, c'est l'expression monocyttaire de l'*human leucocyte antigen* (HLA)-DR, ou mHLA-DR, qui a apporté à ce jour les résultats les plus satisfaisants, aussi bien en ce qui concerne la prédiction des infections nosocomiales que de la mortalité.

À ce jour, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de mHLA-DR dans les différents stades du sepsis dans la prédiction de la mortalité. Nous avons donc choisi de ne pas traiter cet aspect de l'utilisation de mHLA-DR (i.e., sepsis et mortalité). À l'inverse, nous nous sommes focalisés sur l'intérêt de mHLA-DR dans la prédiction des infections nosocomiales au cours des différentes situations de stress inflammatoire des patients de réanimation.

L'objectif de cette mise au point est tout d'abord de présenter les caractéristiques du système moléculaire HLA-DR, sa méthode de dosage ainsi que les arguments justifiant de son utilisation dans ce contexte. Nous présenterons secondairement l'intérêt de l'étude de l'expression de mHLA-DR pour identifier l'immunodépression initiale ainsi que les patients à risque d'infections secondaires chez les patients polytraumatisés, en postopératoire de chirurgie lourde, mais aussi dans les brûlures graves, les accidents vasculaires cérébraux et les pancréatites aiguës.

2. Présentation du système HLA

2.1. Cartographie et nomenclature

Le système HLA est situé sur la région centromérique du bras court du chromosome 6 (bande 6p21.3) [5]. Schématiquement, le système HLA comporte trois régions riches en gènes, les classes I, II et III. Son rôle principal est la reconnaissance du « soi » et du « non-soi ». La nomenclature de ce système a été établie par des règles internationales. La première lettre désigne le locus, et donc la classe, de chaque spécificité moléculaire HLA (exemple : HLA-A). Le système de classe I porte les lettres A, B et C ; la lettre D correspond à la classe II (le système de classe III dépendant d'une autre

nomenclature). La deuxième lettre désigne la famille HLA à l'intérieur de la classe considérée (exemple : HLA-DR).

2.2. Structures biochimiques des molécules de classe II

Le système HLA de classe II contient des gènes classiques (DP, DR, DQ) et des gènes apparentés (DO et DM). Les gènes classiques codent pour des protéines retrouvées principalement à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (monocytes-macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T activés et cellules activées de l'endothélium vasculaire). L'expression de ces gènes est sous la dépendance d'un facteur de transcription unique, la protéine *class II transactivator* (CIITA). Parmi les molécules de classe II, le système moléculaire DR est majoritairement représenté (trois à cinq fois plus que les molécules DP ou DQ). Tous les monocytes du sang circulant expriment de façon constitutive les molécules HLA-DR à leur surface. L'expression de HLA-DR peut être adaptée en fonction des besoins et des réactions immunitaires de l'organisme. À titre d'exemples, l'interféron-gamma (IFN- γ) [6] ou le granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) [7] stimulent son expression tandis que l'IL-10 (Interleukine) [8] ou le cortisol [9] la répriment.

HLA-DR est une glycoprotéine en forme de dimère comportant une chaîne lourde α (31–34 kDa) et une chaîne légère β (26–29 kDa) associées de façon non covalente [10] (Fig. 1).

Chacune présente :

- deux domaines extracellulaires ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\beta 1$, $\beta 2$) N-terminaux ;
- un domaine transmembranaire hydrophobe ;
- un domaine intracytoplasmique C-terminal ;
- un site de liaison du peptide antigénique formé par $\alpha 1$ et $\beta 1$, appelé « niche peptidique ».

Les deux chaînes sont produites de façons distinctes par le réticulum endoplasmique, avant d'être assemblées par des protéines chaperonnes. Avec le couplage des deux chaînes, vient s'ajouter une chaîne invariante, qui bloque transitoirement le site de la niche peptidique.

2.3. Fonctions et polymorphisme du système HLA-DR

Les molécules classiques du système HLA de classe II interviennent dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4+. Les cellules internalisent par endocytose tous les antigènes circulants via leurs récepteurs membranaires pour les cellules myéloïdes ou via leurs immunoglobulines (IgD, IgM) de surface pour les lymphocytes B. Les endosomes ainsi formés vont fusionner avec les vésicules golgiennes contenant l'HLA de classe II lié à la chaîne invariante. Les antigènes sont ensuite dégradés par des protéases à l'intérieur des lysosomes en peptides d'une vingtaine d'acides aminés. HLA-DM vient alors fusionner avec les vésicules. Sa liaison avec l'HLA de classe II entraîne sa dislocation de la chaîne invariante. Cela permet l'exposition de niches peptidiques et la liaison d'un peptide antigénique exogène avec la molécule HLA de classe II. Les peptides sont ainsi exposés à la surface des cellules. L'interaction avec le récepteur T des lymphocytes T entraîne leur activation et l'initiation de la réponse immunitaire adaptative, pour permettre l'élimination des agents pathogènes.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2746265>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2746265>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)