

## Physiopathologie du choc septique

**B. Vallet, B. Tavernier**

Département d'anesthésie-réanimation 2, hôpital Claude-Huriez,  
CHU de Lille, Place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

### Consensus d'actualisation SFAR 1999

#### POINTS ESSENTIELS

- Le choc septique est la cause la plus fréquente des décès des patients de réanimation. Il succède au sepsis et au sepsis sévère dans le cadre d'un continuum nosologique.
- Le choc est la traduction clinique d'un syndrome d'inflammation réactionnelle systémique modifiant la fonction cardiocirculatoire ; l'excès d'inflammation initial pourrait être suivi secondairement d'une phase d'immunodépression.
- L'endothélium vasculaire voit deux de ses propriétés essentielles profondément remaniées : la thrombomodulation et la régulation de la vasomotricité.
- Les anomalies de la vasomotricité associent une diminution de la réponse relaxante dépendante de l'endothélium et une diminution de la réponse contractile aux catécholamines.
- Les anomalies cardiocirculatoires associent in fine vasoplégie et dépression myocardique.
- Les modifications de la biologie du monoxyde d'azote joueraient un rôle critique et complexe dans ces anomalies cardiocirculatoires.
- La coagulopathie intravasculaire et les anomalies cardiocirculatoires s'accompagnent d'anomalies de la perfusion et de dysfonction d'organes.
- Le pronostic du choc septique est lié aux défaillances viscérales qui accompagnent ou succèdent au choc.
- Les thérapeutiques à venir pourraient logiquement faire intervenir les modulateurs de la vasomotricité et de la coagulation.

Le choc septique est la cause la plus fréquente des décès des patients de réanimation. Le choc septique succède au sepsis et au sepsis sévère dans le cadre d'un continuum nosologique : le sepsis associe infection et manifestations cliniques d'inflammation ; le sepsis sévère est caractérisé par l'apparition de la dysfonction d'un ou plusieurs organes (troubles de la conscience, oligoanurie, hypoxémie, etc.) chez un patient atteint de sepsis ; le choc septique correspond au sepsis sévère compliqué d'une hypotension persistante et réfractaire au remplissage vasculaire [1].

La mortalité du choc septique reste élevée et avoisine aujourd'hui encore 50 % [2]. Elle est liée aux défaillances viscérales qui accompagnent ou succèdent au choc. Ces défaillances concernent souvent plus de deux organes et constituent le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). La physiopathologie de la défaillance d'organe n'est pas encore parfaitement élucidée. Elle ferait intervenir à la fois des anomalies de perfusion et une atteinte cytotoxique directe des agents infectieux ou des produits dérivés de l'infection. Les manifestations du choc septique associent donc des désordres cardiocirculatoires et les manifestations de dysfonction d'autres organes (respiratoires, neurologiques, splanchniques, rénales ou hématologiques). Le risque d'un pronostic défavorable augmente avec le nombre d'organes atteints.

L'infection bactérienne est la cause la plus fréquente de choc septique. Une bactériémie est observée chez 40 à 60 % des patients présentant un choc septique. Dans 10 à 30 % des cas les organismes responsables ne sont jamais retrouvés, en partie du fait de l'utilisation d'antibiotiques préalable aux prélèvements. Les organismes responsables peuvent être des bactéries à Gram négatif ou leurs dérivés membranaires les lipopolysaccharides (LPS ou endotoxines), des cocci à Gram positif ou leurs exotoxines ou tout autre agent infectieux (fongique notamment). Les sites infectieux rencontrés le plus souvent sont constitués par les poumons, l'abdomen et le tractus urinaire [3] [4].

## RÉPONSE INFLAMMATOIRE

Une infection sévère, c'est-à-dire s'accompagnant d'un état de choc, de troubles de la conscience ou d'une oligoanurie, est en fait le résultat de l'activation de médiateurs, dont la libération est déclenchée par l'invasion du corps humain par les micro-organismes pathogènes. Ces médiateurs sont des cytokines, des sélectines, des dérivés membranaires ou autres. La compréhension de la régulation de leur synthèse commence à être mieux appréhendée et permettra peut-être à l'avenir le développement de nouvelles approches thérapeutiques [5]. Cette régulation fait notamment intervenir de nombreux facteurs de transcription cellulaires, tant membranaires, cytoplasmiques que nucléaires, dont certains pourraient être accessibles à l'utilisation d'inhibiteurs ou d'activateurs sélectifs. Par exemple, des sites de fixation pour le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) sont présents sur les promoteurs de nombreuses cytokines (telles TNF-, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8...) ou sélectines et autres molécules d'adhésion cellulaire (telles ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1...). NF- $\kappa$ B est également capable de réguler la synthèse du monoxyde d'azote (NO) et de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) par l'induction des enzymes NO synthétase (NOS) et cyclooxygénase (COX-2). NF- $\kappa$ B est lui-même sensible à la réponse inflammatoire puisque TNF- ou IL-1 peuvent amplifier la réponse cellulaire en activant également la production de NF- $\kappa$ B. Ce facteur nucléaire va donc se trouver au centre d'un important mécanisme de régulation transcriptionnelle de la cascade de l'inflammation. Intervenir sur NF- $\kappa$ B pourrait permettre d'opérer avant la production des ARN messagers responsables de la synthèse des protéines de l'inflammation [6]. NF- $\kappa$ B n'est pas le seul régulateur transcriptionnel, et d'autres facteurs importants ont été isolés, tel AP-1 (activator protein-1) qui constitue une famille de protéines de régulation comportant différents dimères des produits des gènes fos et jun [7]. Des auteurs ont récemment montré que la synthèse du facteur tissulaire par les cellules endothéliales et monocytaire et l'activation associée de la voie extrinsèque de la coagulation (cf. infra) était étroitement régulée par la transcription de NF- $\kappa$ B et AP-1 [8] [9].

L'activation de ces médiateurs est responsable d'un syndrome d'inflammation réactionnelle systémique qui génère des réponses biologiques diffuses de l'organisme. Une hypothèse physiopathologique récente laisse cependant penser que la réponse immunitaire initiale associée à l'excès d'inflammation serait suivie d'une phase d'immunodépression [3]. Cette évolution biphasique de la réponse inflammatoire pourrait expliquer les résultats négatifs des récentes études multicentriques utilisant des molécules anticytokines ou antimédiateurs de l'inflammation. Leur administration au cours de la phase d'immunosuppression ne pourrait qu'être associée à un effet négatif sur le pronostic des patients en choc septique.

L'ensemble de ces réponses, dont les mécanismes commencent à être mieux appréhendés, siège en toute première intention au niveau de la première interface située entre le sang

circulant et les tissus : la surface endothéliale. Des modifications de la physiologie de l'endothélium vasculaire expliquent de nombreuses caractéristiques cliniques du choc septique, telles que les anomalies circulatoires sévères, l'augmentation de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire, l'activation de la coagulation et, in fine, les anomalies de régulation de la perfusion tissulaire.

## **MODIFICATIONS DES FONCTIONS DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE**

Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans le maintien de la fluidité sanguine et de la perfusion tissulaire : elles préviennent le contact entre éléments figurés du sang et la surface procoagulante du subendothélium ; leur surface endoluminale exprime des molécules au caractère anticoagulant ou profibrinolytique, telles que la protéine C, la protéine S, l'antithrombine III et l'activateur tissulaire du plasminogène ; enfin, les cellules endothéliales synthétisent des molécules au caractère vasorelaxant telles que le NO et la PGI<sub>2</sub> [10].

Au cours du sepsis, ces propriétés de l'endothélium sont profondément remaniées. L'endothélium perd son caractère anticoagulant et profibrinolytique pour devenir franchement procoagulant et antifibrinolytique. Cette modification est liée à l'atteinte morphologique de l'endothélium, à la diminution de la synthèse des protéines thrombomodulatrices, à la libération de facteur tissulaire, activateur majeur de la voie extrinsèque de la coagulation, à l'extériorisation, enfin, de molécules d'adhésion pour les plaquettes et les leucocytes de type E-sélectine ou ICAM-1. Ces caractéristiques, associées à la phase initiale de l'agression endothéliale à une diminution de la synthèse des médiateurs NO et PGI<sub>2</sub>, vont contribuer à modifier les conditions rhéologiques locales et favoriser l'hypoperfusion tissulaire [11].

L'importance de l'atteinte endothéliale dans la physiopathologie du choc septique, connue depuis quelques années dans les modèles expérimentaux, commence à être appréhendée aujourd'hui en clinique. Plusieurs études ont confirmé, directement ou indirectement, l'existence de ces lésions chez des patients avec un choc septique, en soulignant le caractère pronostique des marqueurs biologiques de l'atteinte endothéliale [12] [13] [14].

L'atteinte endothéliale entame gravement l'adaptation vasculaire et la perfusion tissulaire [15]. L'œdème endothélial, le décollement intravasculaire des cellules endothéliales, la coagulation intravasculaire, l'adhésion plaquettaire et leucocytaire sont autant de facteurs susceptibles d'oblitérer la lumière vasculaire. La diminution de la synthèse endothéliale des molécules vasorelaxantes NO et PGI<sub>2</sub> contribue également vraisemblablement aux anomalies de perfusion, même si l'induction des enzymes NOS<sub>i</sub> et COX-2 au niveau du muscle lisse vasculaire permet, au moins théoriquement, de relayer secondairement le défaut de production initial de NO et PGI<sub>2</sub> [16] [17]. La production musculaire lisse de ces molécules multiplie même par un facteur 1 000 le niveau de production endothéliale. Cependant, c'est le caractère d'adaptation du tonus vasomoteur qui est perdu avec l'atteinte endothéliale : le vaisseau septique est en vasoplégie - ceci tient notamment à l'excès de NO produit, et n'est plus capable d'adapter son tonus aux stimuli locaux, en particulier aux modifications du débit de perfusion, de la pression endoluminale, ou des apports en oxygène.

## **ATTEINTE CARDIOCIRCULATOIRE**

Le choc peut être défini comme une inadéquation entre apports en oxygène et demande métabolique. Pour le choc cardiogénique ou le choc hémorragique, ce sont les apports globaux en oxygène qui sont diminués. Ces chocs sont dits " quantitatifs ". L'organisme répond en augmentant l'extraction périphérique de l'oxygène. Cette adaptation est rendue possible par une redistribution de la perfusion entre les organes et par le recrutement capillaire. Ces mécanismes supposent une réactivité vasculaire intacte et une réponse aux catécholamines endogènes préservée.

Pour le choc septique, après remplissage, les apports globaux en oxygène sont le plus souvent (80 à 90 % des cas) normaux, voire augmentés ; c'est leur distribution au sein de l'organisme qui est altérée. Ce choc est dit " distributif ". L'altération de la distribution existe à la fois au niveau macrocirculatoire (altération de la régulation de la distribution de l'oxygène entre les organes) et au niveau microcirculatoire (altération de la régulation de la distribution de l'oxygène au sein même des organes). Ces anomalies de distribution se traduisent par une diminution de l'extraction périphérique de l'oxygène. Elles pourraient résulter des anomalies de la vasomotricité secondaires à l'atteinte de l'endothélium et du muscle lisse vasculaires par les médiateurs de l'inflammation [15] [18] [19]. Sur le plan clinique, les anomalies de la vasomotricité se traduisent par une vasoplégie, une diminution de la réponse contractile aux catécholamines [20], et la nécessité de recourir à l'administration de catécholamines exogènes (adrénaline ou noradrénaline) pour maintenir une pression de perfusion des organes suffisante. Récemment, l'utilisation des inhibiteurs de la NO synthétase a été proposée en thérapeutique humaine pour le choc septique [21] dans le but de restaurer le tonus vasomoteur et de diminuer le recours aux catécholamines exogènes. Cette approche logique sur le plan rationnel et étayée par une première étude de phase II, avec l'inhibiteur de la NO synthétase NG-méthyl-L-arginine L-NMMA, a été malheureusement balayée par une large étude de phase III interrompue prématurément en raison d'une surmortalité observée dans le groupe traité par la molécule (résultats non publiés). Ces résultats, qui confirmaient ceux obtenus dans plusieurs modèles animaux [22], pourraient laisser penser que la présence d'une NOSi au cours du choc septique présente une finalité qu'il convient de respecter [16].

Dans 10 à 20 % des cas, une diminution des apports globaux en oxygène accompagne ces anomalies vasculaires. Elle est le fait d'une diminution du débit cardiaque secondaire à une hypovolémie relative et/ou à une dysfonction myocardique. L'hypovolémie relative est le fait de la vasoplégie (augmentation du pooling veineux notamment) et peut être corrigée par le remplissage. La dysfonction myocardique est secondaire à une atteinte directe du muscle strié par les agents infectieux (à Gram négatif ou à Gram positif) ou par les médiateurs de l'inflammation [23]. À l'échelon du myocyte, des modifications de plusieurs sites de régulation des mouvements calciques ont été montrées [24]. Récemment, une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium a pu être observée dans un modèle simple de choc endotoxinique [25]. Elle pourrait expliquer la dilatation ventriculaire rencontrée au cours du remplissage par certains auteurs [23]. Comme pour la vasoplégie, la responsabilité d'une production excessive de NO a été évoquée pour expliquer la dysfonction myocardique septique [26] [27]. L'hypothèse d'une responsabilité du NO dans l'émergence d'une atteinte de l'inotropisme aurait pour avantage de fournir un agent responsable unique des anomalies cardiocirculatoires rencontrées au cours du choc septique. Cependant, cette hypothèse se heurte à plusieurs études expérimentales [28] et à la difficulté de mettre en évidence chez l'homme, à la différence de ce qui est observé pour les espèces murines, une augmentation importante de l'expression de la NOSi et un excès de production de NO au cours du choc septique [29] [30]. D'autre part, cette hypothèse est discutable au regard des quelques rapports cliniques montrant la diminution dramatique du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la voie du NO [16].

Le remplissage peut corriger la diminution du débit cardiaque en permettant une augmentation du volume d'éjection systolique compensant la baisse de la fraction d'éjection [31]. L'utilisation de catécholamines inotropes (dobutamine) aurait sa place dans le traitement de cette dysfonction myocardique. Toutefois, celles-ci doivent être utilisées avec précaution en raison de leurs effets calorigéniques susceptibles d'augmenter la demande métabolique de l'organisme et d'aggraver une inadéquation entre apports et demande en oxygène [32].

## **ATTEINTE PULMONAIRE**

La diminution du transport de l'oxygène vers la périphérie est également la conséquence d'un abaissement de la concentration artérielle en oxygène. Celle-ci résulte d'anomalies des échanges gazeux. Deux mécanismes principaux peuvent être proposés pour expliquer la diminution des échanges gazeux : a) une atteinte directe de la membrane alvéolocapillaire avec augmentation de la perméabilité de cette membrane et œdème alvéolo-interstitiel [33] ; b) une atteinte des mécanismes de régulation de la vasoconstriction hypoxique s'intégrant dans l'atteinte générale de la vasomotricité du sepsis grave [34]. Ces anomalies de vasoréactivité

pulmonaire peuvent être reproduites par l'administration d'endotoxine bactérienne ou de médiateurs de l'inflammation. Leur traduction clinique est le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'activation et la séquestration pulmonaires des polynucléaires neutrophiles participent à l'émergence du SDRA [35].

Les polynucléaires, stimulés par les différentes cytokines produites lors de la réponse inflammatoire, expriment à leur surface des complexes moléculaires ou intégrines (CD11/CD18 notamment) qui vont pouvoir s'attacher aux sélectines endothéliales [36] [37]. Une fois attachés aux cellules endothéliales, les polynucléaires activés produiraient des radicaux libres de l'oxygène responsables de destruction des membranes et des protéines nucléaires cellulaires. Ils pourraient contribuer à l'atteinte endothéliale et aux anomalies de vasoréactivité associés à cette dysfonction endothéliale. Les anomalies de vasoréactivité seraient aggravées au niveau pulmonaire par la synthèse de médiateurs vasoconstricteurs, dérivés de la synthèse des prostanoïdes. Trente à quatre-vingt pour cent des patients présentant un choc septique développent un SDRA avec hypoxémie sévère et hypertension artérielle pulmonaire. Une stratégie thérapeutique d'avenir pourrait impliquer l'utilisation de molécules antiCD11/CD18 au cours des syndromes inflammatoires systémiques, afin d'éviter l'émergence du SDRA fréquemment associé [37].

L'examen du tissu pulmonaire de patients avec un SDRA montre, à côté de l'atteinte endothéliale, des zones de microthromboses diffuses. L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation par le facteur tissulaire est en partie à l'origine de cette coagulation intravasculaire disséminée.

## **MODIFICATIONS DE LA COAGULATION**

L'activation de la cascade de la coagulation au cours du choc septique est secondaire à la mise en jeu du facteur tissulaire. Le facteur tissulaire exprimé à la surface des cellules endothéliales ou monocytaires se lie au facteur VII activé. Il en résulte un complexe facteur tissulaire-facteur VIIa qui active la thrombinoformation, par le biais des facteurs de la voie commune de la coagulation V et VIII. La thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine. Ces monomères se polymérisent et forment un thrombus. Les plaquettes, les facteurs de coagulation et le fibrinogène sont consommés dans la formation de ce thrombus. Les anticoagulants naturels (antithrombine III, protéines C et S, 1-protéinase inhibiteur) sont également consommés au cours du choc septique. Leur diminution peut rendre compte de l'extension du processus thrombotique [38]. L'antithrombine III se lie normalement à la thrombine et forme les complexes thrombine-antithrombine. La liaison de la thrombine avec son récepteur endothélial active également la protéine C. Celle-ci activée inhibe les formes actives des facteurs de coagulation V et VIII. La protéine C doit également majorer la fibrinolyse en neutralisant l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. La protéine S renforce les propriétés de la protéine C. La diminution des protéines C et S secondaire à l'atteinte endothéliale associée à une augmentation de la consommation d'antithrombine III ou à une diminution de sa production s'accompagne d'une augmentation de la coagulation intravasculaire [39].

Par ailleurs, la fibrinolyse physiologique secondaire à la mise en jeu de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), mécanisme endogène de lutte de l'organisme contre la formation de microthromboses, pourrait être diminuée et contribuer à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) du choc septique. Chez le volontaire sain, il a été montré que la production de t-PA, d'abord rapidement augmentée après administration d'endotoxines, diminue secondairement [40]. Cette diminution résulterait d'une augmentation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1) très supérieure à la production du t-PA. Cette augmentation serait en partie expliquée, nous l'avons vu, par la diminution de la protéine C [41]. Ces résultats ont été confirmés *in vitro* [42]. Des cellules endothéliales vasculaires en culture exposées à l'endotoxine bactérienne voient une diminution de leur activité fibrinolytique par une diminution de l'activité du t-PA et une augmentation de l'activité du PAI-1.

L'existence d'une CIVD aggrave considérablement le pronostic des malades en choc septique. Fourrier et al. [43] ont étudié 60 patients avec un choc septique, dont 44 présentaient une CIVD. La mortalité était de 32 % chez les patients sans CIVD, et de 77 % chez les patients avec CIVD. Des taux diminués d'antithrombine III et des protéines C et S ont été observés chez les patients avec CIVD. Chez ceux ayant survécu, il a été noté que ces taux augmentaient lors de la guérison, alors qu'ils restaient diminués chez les non survivants. L'incapacité à pouvoir corriger des désordres de la coagulation est certainement un indice fiable de l'apparition d'un SDM. Les auteurs ont montré que les patients avec CIVD avaient une augmentation significative des transaminases hépatiques, et les non survivants une altération des échanges gazeux (authentifiée par un rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> significativement inférieur à celui trouvé chez les survivants). Une étude plus récente a trouvé des résultats similaires chez des patients en sepsis sévère ou choc septique [44]. Ils établissaient également des corrélations positives entre l'existence de CIVD et l'augmentation du facteur tissulaire, d'une part, et la dysfonction d'organes et l'augmentation du facteur tissulaire, d'autre part. Les auteurs notaient cependant que la présence de D-dimères n'était notée que lors du choc septique.

Finalement, le sepsis grave, par le biais du LPS bactérien ou par le biais des médiateurs de l'inflammation, transforme la surface endothéliale en lui conférant des propriétés procoagulantes et antifibrinolytiques. Ces caractéristiques, associées à l'activation de la coagulation d'origine monocyttaire et à la dysfonction vasculaire endothéliale-dépendante, favoriseraient les anomalies de perfusion tissulaire, la souffrance cellulaire et l'apparition de la défaillance d'organes. Plusieurs essais cliniques de phases II et III sont en cours pour confirmer l'importance de la restauration de la modulation de la coagulation au cours du choc septique : administration d'antithrombine III, de protéine C activée recombinée humaine ou même d'anticorps antifacteur tissulaire.

## **ATTEINTE SPLANCHNIQUE : TROUBLES DE LA PERFUSION OU CYTOTOXICITÉ ?**

### **Troubles de la perfusion**

Il a été récemment montré chez le rat que l'activation de la coagulation par le LPS bactérien peut être responsable de la nécrose cellulaire hépatique [45]. Cet effet du LPS était dose-dépendant et était prévenu par l'administration d'anticoagulants. L'augmentation des transaminases hépatiques est souvent notée au cours du choc septique [46]. La fonction hépatique est essentielle à au moins deux égards : a) le foie est responsable de la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et cette synthèse protéique est corrélée à la survie des patients en choc septique ; b) le foie est le filtre du territoire splanchnique par l'intermédiaire de ses macrophages, les cellules de Kupffer. La dysfonction hépatique va donc s'accompagner d'un défaut de synthèse protéique et d'une augmentation de la contamination systémique par des micro-organismes provenant du tractus digestif et cheminant, au moins en partie, par la circulation portale.

La souffrance intestinale semble être très précoce au cours du choc septique [47]. Des anomalies de la perfusion de la muqueuse pourraient expliquer cette souffrance précoce [48]. Les anomalies de perfusion, et l'hypoxie qui en résulte, sont favorisées par la structure très particulière de la microcirculation de la muqueuse intestinale. La villosité muqueuse est alimentée en oxygène par un contre-courant artérioveineux qui favorise un shunt fonctionnel en oxygène entre l'artériole afférente et la veinule efférente à la base de la villosité. Les situations de bas débit et de dysrégulation de la vasomotricité, telles que rencontrées au cours du choc septique, vont majorer le shunt de l'oxygène et favoriser l'apparition d'une hypoxie à l'apex des villosités intestinales. Les villosités sont détruites et un décollement épithélial est observé en histologie. Chez le patient en choc septique, il a été démontré une diminution de la perfusion et de l'oxygénation gastrointestinale en dépit de la restauration des paramètres hémodynamiques et d'oxygénation systémiques après remplissage et administration de vasopresseurs [49].

L'atteinte muqueuse s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité intestinale et d'une majoration potentielle des phénomènes physiologiques de translocation bactérienne. Cette

translocation est d'autant plus à craindre que la pathogénicité des germes intestinaux est considérablement et très rapidement augmentée après l'admission des patients en réanimation, vraisemblablement en raison de l'écologie bactériologique des services.

Une augmentation de la translocation bactérienne associée à une diminution de la fonction filtre du foie place l'organisme dans une situation d'exposition infectieuse explosive. De nombreux auteurs considèrent aujourd'hui cette hypothèse très sérieuse et préconisent : a) l'utilisation de techniques de monitoring de la perfusion splanchnique ; b) le développement de traitements susceptibles d'améliorer la perfusion de la muqueuse intestinale. En effet, il a été prouvé que la seule optimisation volémique était insuffisante dans ce contexte [48] et que l'utilisation d'agents vasoactifs à caractère vasodilatateur local pourrait être nécessaire pour corriger la distribution de la perfusion intestinale [49] [50]. La prévention de la souffrance intestinale deviendrait un objectif majeur du traitement des patients avec un sepsis grave, afin de diminuer l'émergence du SDMV.

## Cytotoxicité

Des auteurs ont cependant conclu que l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale sur un modèle porcin d'endotoxémie n'était pas seulement due à la diminution de la perfusion muqueuse [51]. Au cours du sepsis expérimental, ce groupe a prouvé que l'acidose tissulaire pouvait même survenir en l'absence d'hypoperfusion ou d'hypoxie [52]. Une corrélation étroite et positive a été montrée entre l'acidose muqueuse et l'hyperperméabilité digestive induite soit par une endotoxémie systémique soit par une occlusion partielle et mécanique de l'artère mésentérique supérieure [53]. Pour ces auteurs, ces résultats suggèrent que les effets adverses de l'endotoxine ou de l'ischémie sur la perméabilité épithéliale intestinale sont essentiellement le résultat d'une modification du pH tissulaire, plus que le fait de changements de la perfusion et de l'oxygénation tissulaire. Cette notion a été supportée par la suite par une observation montrant que la perméabilité intestinale pouvait être augmentée chez des porcs par une simple augmentation de l'acidose muqueuse liée à une augmentation aiguë de la pression de CO<sub>2</sub> artériel et ceci même en l'absence d'hypoxie tissulaire [54].

De façon tout à fait intéressante, le NO, dont la production est augmentée au cours du sepsis, apparaît également comme étant capable de moduler la perméabilité intestinale. À l'appui de cette notion, on peut citer un travail qui montre que le NO a des effets délétères sur l'entérocyte [55]. Les résultats ont en effet montré que l'administration de LPS à des rats diminuait la viabilité de cellules épithéliales isolées fraîchement au niveau intestinal et augmentait l'activité de la NO synthétase. Dans le système étudié, le pré-traitement avec un inhibiteur de la NO synthétase améliorait significativement l'effet adverse du LPS sur la fonction des entérocytes et sur leur viabilité. De même, dans un modèle expérimental monocellulaire d'épithélium intestinal (Caco-2BBE monocouche), il a été rapporté que l'incubation avec un donneur de NO tel que le nitroprussiate de sodium (SNP) ou la S-nitroso-N-acétylpénicillamine, ou encore la mise en présence de 1 % de gaz NO, pouvait réduire les niveaux d'ATP cellulaires et augmenter de façon réversible la perméabilité des jonctions serrées disposées entre les cellules épithéliales [54]. Le NO peut interférer directement et de façon réversible avec la respiration cellulaire en rentrant en compétition avec l'oxygène au niveau de la cytochrome-oxydase sur la chaîne de transport mitochondriale [56]. Il a ainsi été noté que les monocouches épithéliales rendues hyperperméables par exposition aux SNP étaient capables de retrouver leur perméabilité originale avec incubation dans un milieu dépourvu de ce donneur de NO. L'ensemble de ces données est en faveur de l'hypothèse d'une cytotoxicité directe du sepsis, le NO pouvant jouer le rôle de médiateur cytotoxique.

Toutefois, ces résultats sont en désaccord avec ceux trouvés par d'autres groupes travaillant sur d'autres modèles [57] [58] [59] [60]. Kubes [57] a montré que la perfusion de L-NAME au niveau d'une artère mésentérique chez des chats conduisait à une augmentation de six fois la perméabilité épithéliale, sans aucune manifestation évidente d'ischémie muqueuse. Payne et Kubes [59] ont aussi observé que l'administration d'un donneur de NO améliorait l'hyperperméabilité de la muqueuse intestinale induite par l'ischémie et la reperfusion. De plus, le traitement avec des inhibiteurs de la NO synthétase peut exacerber l'hyperperméabilité épithéliale induite par l'ischémie-reperfusion [58] et les dommages muqueux macroscopiques induits par le LPS [61].

La théorie " cellulaire " de l'atteinte épithéliale muqueuse au cours du sepsis reste donc très controversée et ne permet, actuellement, aucune application thérapeutique clinique. Il reste donc à considérer sérieusement le versant " anomalies de la perfusion " de cette atteinte épithéliale, car celui-ci offre en revanche des perspectives thérapeutiques assez intéressantes et immédiatement applicables au lit du patient.

## **ATTEINTE RÉNALE**

C'est probablement en partie la structure de la microcirculation qui prédispose également les reins à une souffrance précoce au cours du choc septique. Au niveau des reins est également observée une modification des caractéristiques anticoagulantes de la surface endothéliale. À la phase initiale du choc endotoxinique, il est noté une précipitation des complexes thrombine-antithrombine au niveau glomérulaire. Cette coagulation intravasculaire est nettement aggravée par l'utilisation d'inhibiteurs de la NOS, suggérant l'importance du respect de la production de ce médiateur lors de l'installation du choc [62]. À la phase très tardive d'un choc endotoxinique léthal chez le babouin, il est même noté un décollement endothélial avec exposition du sous-endothélium [63]. Ces remaniements s'accompagnent d'un œdème du parenchyme rénal qui atteint sélectivement l'épithélium du tubule proximal et respecte le tube distal. Cette différence entre tubule proximal et tube distal pourrait être expliquée par le fait que la demande métabolique du tube proximal est très supérieure à la demande métabolique du tube distal, et que l'inadéquation entre apports et demande en oxygène s'y exprime tout spécialement.

Par ailleurs, dans un contexte de vasodilatation systémique, les reins pourraient être le siège d'une augmentation de la production d'endothéline, un puissant médiateur vasoconstricteur [64].

## **ATTEINTE NEUROLOGIQUE**

L'atteinte neurologique au cours du sepsis grave peut être le fait de l'insuffisance hépatocellulaire, de l'insuffisance rénale, du choc et/ou de la détresse respiratoire aiguë observés dans cette situation. Lorsqu'elle accompagne le choc ou la détresse respiratoire aiguë, la souffrance neurologique est liée à un défaut d'oxygénation cérébrale. Lorsqu'elle accompagne l'insuffisance hépatocellulaire ou rénale, la souffrance neurologique ne se distingue pas d'une atteinte métabolique [65]. Dans ce contexte, deux étiologies sont habituellement proposées : a) des effets directs des toxines accumulées sur le fonctionnement des neurones ; b) une altération du fonctionnement des neurotransmetteurs. Une augmentation des concentrations des neurotransmetteurs sérotoninergiques et catécholaminergiques, associée à une augmentation de faux neurotransmetteurs, pourrait constituer une hypothèse physiopathologique intéressante. En effet, il a été montré qu'il existe au cours du sepsis sévère une augmentation du taux d'acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) coexistant avec un taux normal, voire diminué, d'acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) [66]. L'administration de solutions enrichies en acides aminés ramifiés a montré des résultats bénéfiques chez les patients ayant une encéphalopathie au cours du sepsis sévère [67].

## **CONCLUSION**

La gravité du choc septique est le fait de l'émergence du syndrome de défaillance multiviscérale. Cette atteinte qui concerne plusieurs organes aux physiologies différentes pourrait néanmoins faire intervenir des mécanismes communs. Parmi ces mécanismes, l'atteinte endothéliale semble tout particulièrement importante [68]. L'atteinte endothéliale est responsable de deux caractéristiques physiopathologiques fondamentales du sepsis grave : a) la dysrégulation de la vasomotricité dépendante de l'endothélium ; b) la coagulopathie



intravasculaire disséminée. Ces deux caractéristiques peuvent expliquer la plupart des dysfonctions rencontrées au cours du choc septique : l'insuffisance respiratoire aiguë, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatocellulaire et les troubles neurologiques. Leur prise en compte pourra peut-être permettre d'améliorer la prise en charge du choc septique au cours des prochaines années.

## RÉFÉRENCES

1 ACCP-SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 864-74.

2 Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 2078-86.

3 Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998 ; 351 : 1501-5.

4 Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 207-14.

5 Le Tulzo Y. Régulation de la transcription des cytokines pro-inflammatoires : implication au cours des états d'agression aigus. *Réanim Urgence* 1998 ; 7 : 31-40.

6 Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor- $\kappa$ B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 1131-8.

7 Curran T, Franza BR. Fos and jun: the AP-1 connection. *Cell* 1988 ; 5 : 395-7.

8 Bierhaus A, Zhang Y, Deng Y, Mackman N, Quehenberger P, Haase M, et al. Mechanism of the tumor necrosis factor alpha-mediated induction of endothelial tissue factor. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 26419-32.

9 Böhler H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jilmer T, Mannel D, et al. Role of NF- $\kappa$ B in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 972-85.

10 Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998 ; 91 : 3527-61.

11 Vallet B, Leclerc J. Endothelial cell dysfunction in septic shock. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer Verlag; 1998. p. 133-42.

12 Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, Fisher BJ, Best AM, Fowler AA. Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 431-7.

13 Kayal S, Jais JP, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 776-84.

14 McGill SN, Ahmad NA, Christou NV. Increased plasma von Willebrand factor in the systemic inflammatory response is derived from generalized endothelial cell activation. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 296-300.

- 15 Curtis SE, Vallet B, Winn MJ, Caufield JB, Cain SM. Ablation of the vascular endothelium causes an oxygen extraction defect in canine skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1995 ; 79 : 1352-60.
- 16 Cobb JP, Danner RL. Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 1996 ; 275 : 1192-6.
- 17 Mc Naul KL, Hutchinson NI. Differential expression of iNOS and cNOS mRNA in human vascular smooth muscle cells and endothelial cells under normal and inflammatory conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 196 : 1330-4.
- 18 Winn MJ, Vallet B, Asante NK, Curtis SE, Cain SM. Effect of N-substituted arginines on coronary vascular function after endotoxin. *J Appl Physiol* 1993 ; 75 : 424-31.
- 19 Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 3-11.
- 20 Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parratt JR, Stoclet JC. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990 ; 259 : H1038-H43.
- 21 Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994 ; 28 : 34-39.
- 22 Cobb JP, Natanson C, Quezado ZMN, Hoffman WD, Koev CA, Banks S, et al. Differential hemodynamic effects of L-NMMA in endotoxemic and normal dogs. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : H1634-H42.
- 23 Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1471-7.
- 24 Hung J, Lew WYW. Cellular mechanisms of endotoxin-induced myocardial depression in rabbits. *Circ Res* 1993 ; 73 : 125-34.
- 25 Tavernier B, Garrigue D, Boule C, Vallet B, Adnet P. Myofiber calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibers of endotoxin-treated rabbits *Cardiovasc Res* 1998 ; 38 : 472-9.
- 26 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992 ; 257 : 378-89.
- 27 Brady AJ, Poole-Wilson PA, Harding SE, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : H1963-H6.
- 28 Grocott-Mason RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 286-95.
- 29 Moilanen E, Moilanen T, Knowles R, Charles I, Kadoya Y, Al-Saffar N, et al. Nitric oxide synthase is expressed in human macrophages during foreign body inflammation. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 881-7.
- 30 Wheeler MA, Smith SD, Garcia-Cardena G, Nathan CF, Weiss RM, Sessa WC. Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 110-6.
- 31 Parker MM, Shelhammer JH, Natanson C, Alling DW, Parillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors in human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987 ; 15 : 923-9.
- 32 Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 1868-75.

- 33 Brigham K, Bowers R, Haynes J. Increased sheep lung vascular permeability caused by E. coli endotoxin. *Circ Res* 1979 ; 45 : 292-7.
- 34 Hutchinson A, Ogletree M, Snapper J, Brigham K. Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 1463-8.
- 35 Brigham KL, Meyrick B. Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 913-27.
- 36 Williams TJ, Hellewell PG. Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 545-50.
- 37 Eichacker PQ, Farese A, Hoffman WD, Banks SM, Mouginis T, Richmond S, et al. Leucocyte CD11b/CD18 antigen-directed monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1023-9.
- 38 Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Van Deventer SJH. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993 ; 270 : 975-9.
- 39 Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987 ; 235 : 1348-52.
- 40 Suffredini AF, Harpel PC, Parillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1165-72.
- 41 Thijs LG, de Boer JP, de Groot MCM, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med* 1993 ; 19 : S8-S15.
- 42 Emeis JJ, Kooistra T. Interleukin-1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1986 ; 163 : 1260-6.
- 43 Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies. *Chest* 1992 ; 101 : 816-23.
- 44 Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 2005-6.
- 45 Hewett JA, Roth RA. The coagulation system, but not circulating fibrinogen, contributes to liver injury in rats exposed to lipopolysaccharide from gram-negative bacteria. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 272 : 53-62.
- 46 Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986 ; 121 : 196-208.
- 47 Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988 ; 64 : 2410-9.
- 48 Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994 ; 76 : 793-800.
- 49 Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to doperamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1586-92.

- 50 Nevière R, Chagnon JL, Vallet B, Mathieu D, Lebleu N, Maréchal X, et al. Dobutamine improves gastro-intestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1371-7.
- 51 Fink MP, Antonsson JB, Wang HL, Rothschild HR. Increased intestinal permeability in endotoxic pigs. Mesenteric hypoperfusion as an etiologic factor. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 211-8.
- 52 Van der Meer TJ, Wang H, Fink MP. Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1217-26.
- 53 Salzman AL, Wang H, Wollert PS, Vandermeer TJ, Compton CC, Denenberg AG, et al. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : G633-G46.
- 54 Salzman AL, Menconi MJ, Unno N, Ezzell RM, Casey DM, Gonzalez PK, et al. Nitric oxide dilates tight junctions and depletes ATP in cultured Caco-2BBE intestinal epithelial monolayers. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : G361-G73.
- 55 Tepperman BL, Brown JF, Whittle BJR. Nitric oxide synthase induction and intestinal viability in rats. *Am J Physiol* 1993 ; 265 : G214-G8.
- 56 Brown GC, Cooper CE. Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase. *FEBS Letters* 1994 ; 356 : 295-8.
- 57 Kubes P. Nitric oxide modulates epithelial permeability in the feline small intestine. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : G1138-G42.
- 58 Kubes P. Ischemia-reperfusion in the feline small intestine: a role for nitric oxide. *Am J Physiol* 1993 ; 264 : G143-G9.
- 59 Payne D, Kubes P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. *Am J Physiol* 1994 ; 265 : G189-G95.
- 60 Walker TA, Curtis SE, King-Van Vlack CE, Chapler CK, Vallet B, Cain SM. Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional hemodynamics and oxygen transport in endotoxic dogs. *Shock*, 1995, 4 : 415-20.
- 61 Hutcheson IR, Whittle BJ, Bouhton-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol* 1990 ; 101 : 815-20.
- 62 Jourdain M, Tournoy A, Leroy X, Mangalaboyi J, Fourrier F, Goudemand J, et al. Effects of N-nitro-L-arginine methyl ester on the endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in porcine septic shock. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 452-9.
- 63 Voss BL, De Bault LE, Blick KE, Chang AC, Stiers DL, Hinshaw LB, Taylor FB. Sequential renal alterations in septic shock in the primate. *Circ Shock* 1991 ; 33 : 142-55.
- 64 Linas SL. Sepsis and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 205-6.
- 65 Bleck TP. Neurologic alterations in sepsis. In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Fink MP, eds. *Sepsis and multiorgan failure*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 237-42.
- 66 Mizock BA, Sabelli HC, Dubin A, et al. Septic encephalopathy: evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 443-9.

67 Hasselgren PO, Fischer JE. Septic encephalopathy. Etiology and management. Intensive Care Med 1986 ; 12 : 13-6.

68 Vallet B, Chopin C. L'interaction circulation-coagulation-immunité au cours du choc septique. Réan Urg 1994, 3 : 59-60.