



Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis



Rev Med Suisse 2010; 6: 2406-9

B. Calderari
L. Liaudet

Dr Belinda Calderari
Service d'anesthésiologie
Pr Lucas Liaudet
Service de médecine intensive adulte
CHUV, 1011 Lausanne
belinda.calderari@chuv.ch
lucas.liaudet@chuv.ch

Pathophysiological mechanisms of organ dysfunction in sepsis

Sepsis is defined as the systemic inflammatory response to an infection. The occurrence of organ dysfunction increases the severity of sepsis. Complex interactions between multiple immunomodulating mediators and various cell populations, activated secondarily to the initial infectious insult, promote the development of organ dysfunction in sepsis. Although septic organ dysfunction has long been considered as the end result of chaotic, uncontrolled and deregulated inflammatory cascades, it might instead represent an adaptive response to avoid the occurrence of irreversible tissue damage and end-organ injury. In this article, we review the major mechanisms involved in organ dysfunction during sepsis, and also present the concept of organ dysfunction as an adaptive response to the septic process.

Le sepsis est un syndrome clinique défini comme la réponse systémique à une infection, dont la gravité augmente avec la survenue de dysfonctions d'organes. L'interaction complexe, évolutive, de multiples médiateurs immunomodulateurs et diverses populations cellulaires, activés en réponse à l'agression initiale, concourt au développement des dysfonctions d'organes au cours du sepsis. Bien que ces dysfonctions soient souvent considérées comme l'expression chaotique et non contrôlée de phénomènes inflammatoires dérégulés, elles pourraient, au contraire, représenter une réponse adaptative à l'agression, permettant d'éviter la survenue de dégâts tissulaires irréversibles. Les principaux mécanismes impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis, de même que la notion de réponse adaptative, sont présentés dans cet article.

INTRODUCTION

Le sepsis est défini comme une infection s'accompagnant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, comprenant deux ou plusieurs des critères suivants : fièvre ou hypothermie, leucocytose ou leucopénie, tachycardie et tachypnée. La présence de dysfonctions d'organes associées – défaillance multiviscérale – définit le sepsis sévère, et la survenue d'une défaillance circulatoire définit le choc septique.¹ La notion de défaillance multiviscérale est introduite pour la première fois en 1977 par Eiseman, décrivant 42 malades avec dysfonction séquentielle de multiples organes.² Dans 69% des cas, un sepsis est considéré comme le mécanisme étiologique, les autres cas se développant après trauma et choc hémorragique. C'est en 1991 qu'est consacré le terme de « syndrome de dysfonction d'organes multiples » (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS), défini comme l'existence de dysfonctions d'organes chez un patient agressé (infecté ou non), tel que l'homéostasie ne peut être maintenue sans intervention.³ Dans son acception plus récente, le MODS correspond à des altérations physiologiques potentiellement réversibles, atteignant au moins deux organes non impliqués dans l'affection initiale, et se développant secondairement à une agression physiologique majeure.⁴

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU MODS LORS DU SEPSIS

Réponse immune innée

Les pathogènes entraînent deux types de réponses immunes : non spécifique ou *innée*, et spécifique ou *adaptative*. L'immunité innée, première ligne de défense, est liée à la reconnaissance par les cellules de l'hôte de motifs moléculaires propres aux micro-organismes, grâce à des récepteurs spécifiques, regroupant les *toll-like* récepteurs (TLR) identifiant des pathogènes extracellulaires et les *NOD-like* récepteurs (NLR) identifiant des pathogènes intracellulaires.⁵ L'engagement des TLR entraîne l'activation du facteur de transcription *nuclear factor kappaB* (NF-κB) et l'expression subséquente de multiples gènes pro-inflammatoires.⁶ L'activation des NLR conduit au recrutement d'un complexe multiprotéique dénommé inflammasome, déclenchant la maturation de la pro-interleukine-1β



en IL-1 β mature.⁵ Ces voies de signalisation initient par conséquent une réponse inflammatoire non spécifique, localisée et limitée, visant à éradiquer l'agent pathogène. Une exagération de cette réponse initiale, consécutive à une activation excessive ou dérégulée des diverses cascades impliquées conduit au développement du sepsis.

Cascades inflammatoires

Médiateurs humoraux

Le sepsis est associé à une libération massive de cytokines inflammatoires. Les cytokines «précoces», produites en masse au cours des premières heures du sepsis souvent de manière transitoire, comprennent le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β .⁴ Des cytokines plus tardives, dont les taux peuvent rester durablement élevés, paraissent représenter des cibles thérapeutiques potentielles. C'est le cas de HMGB-1 (*High-Mobility Group Box-1*) et de MIF (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*).^{7,8} Outre les cytokines, d'autres médiateurs importants sont mis en jeu dans la réponse inflammatoire initiale, tels que le complément, divers médiateurs lipidiques ou les molécules d'adhésion.⁸ Parallèlement, divers médiateurs anti-inflammatoires sont produits dans les heures qui suivent le développement du sepsis, notamment l'IL-10 et le récepteur soluble au TNF α , favorisant une compartimentalisation de l'inflammation au site de l'infection et atténuant ses effets systémiques, mais pouvant faciliter une dépression immune et des infections secondaires (voir ci-dessous).⁹

Stress oxydatif, nitrosatif et nitroxydatif

Une production en excès de radicaux libres d'oxygène (radical superoxyde O₂^{•-} et dérivés), a lieu lors du sepsis, favorisant la destruction des microorganismes, mais risquant d'entraîner un *stress oxydatif* sur les cellules de l'hôte (dégâts moléculaires multiples).¹⁰ Le monoxyde d'azote (NO \cdot), radical libre azoté, est également produit en quantité dans le sepsis suite à l'expression de la NO synthase inductible (iNOS). C'est le *stress nitrosatif*. Le NO joue un rôle-clé dans la vasoplégie du choc septique, en provoquant une relaxation vasculaire, et il perturbe le métabolisme oxydatif en inhibant la cytochrome oxydase de la chaîne respiratoire.^{10,11} Le NO et le superoxyde réagissent l'un avec l'autre pour former un oxydant appelé peroxydite, qui entraîne des dégâts moléculaires diffus par une double chimie d'oxydation et de nitration, c'est le *stress nitroxydatif*. L'administration d'inhibiteurs sélectifs de la iNOS, de certains antioxydants et de catalyses de la décomposition du peroxydite exerce des effets favorables sur les dysfonctions d'organes dans le sepsis expérimental.^{10,11}

Effecteurs cellulaires

Polynucléaires neutrophiles (PMN)

L'activité coordonnée des sélectines, intégrines et molécules d'adhésion exprimées par l'endothélium entraîne le recrutement des PMN dans les tissus infectés, mais également dans des sites distants. Les PMN migrent dans les tissus, attirés par des gradients chémotactiques, reconnaissent les agents pathogènes via leurs *toll-like* récepteurs,⁸ les phagocytent et les détruisent par des mécanismes multiples, qui peuvent s'avérer délétères pour les propres cel-

lules de l'hôte.⁸ L'activation des neutrophiles s'achève par leur mort apoptotique, permettant la résolution de l'inflammation. Il apparaît que l'apoptose des neutrophiles est retardée au cours du sepsis, un effet qui pourrait contribuer au développement des dysfonctions d'organes.¹²

Monocytes/macrophages

Ces cellules sont précocement activées dans le sepsis par des produits microbiens, des cytokines et d'autres facteurs tels que l'hypoxie ou l'adénosine triphosphate (ATP) extracellulaire. Les monocytes activés produisent des cytokines amplifiant la réponse inflammatoire. Dans les tissus, les macrophages activés servent à la fois à la clairance bactérienne et à la phagocytose des neutrophiles apoptotiques, permettant la résolution de l'inflammation.⁸ Après cette activation initiale, les monocytes présentent une réduction de leur activité ainsi qu'une production préférentielle de médiateurs anti-inflammatoires. Il s'agit d'une véritable reprogrammation leucocytaire, qui est sans doute un mécanisme d'adaptation utile pour prévenir une réponse inflammatoire systémique excessive et dommageable, mais qui peut également prédisposer au développement d'infections secondaires (voir plus loin, dysfonction immune).¹³

Cellule endothéliale

La dysfonction endothéliale est un facteur clé contribuant à la dysfonction d'organes. La cellule endothéliale est activée à la suite d'interactions directes ou indirectes avec des composants microbiens et des cytokines inflammatoires, acquérant un phénotype pro-adhésif et procoagulant, et produisant divers médiateurs affectant le tonus et la perméabilité vasculaires. Des modifications structurelles caractéristiques des cellules endothéliales sont notées au cours du sepsis, telles que contraction, gonflement et séparation de la matrice extracellulaire sous-jacente. Par conséquent, le nombre de cellules endothéliales circulantes augmente, proportionnellement à la sévérité de l'agression microvasculaire.¹⁴

Coagulation

Une activation précoce de la coagulation a lieu lors du sepsis, par l'action du complément et des cytokines (notamment IL-6) sur l'endothélium et les cellules immunes, entraînant une expression augmentée de facteur tissulaire et l'activation de la voie extrinsèque. Parallèlement, une augmentation de la production de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) réduit l'activité fibrinolytique, alors que les anticoagulants endogènes (protéine C, antithrombine III, inhibiteur du facteur tissulaire) diminuent. L'ensemble de ces processus conduit à la formation de microthrombi et à l'obstruction de la microcirculation, réduisant le flux sanguin tissulaire et l'oxygénation cellulaire. L'administration d'anticoagulants (protéine C activée recombinante) peut, dans certains cas, réduire les dysfonctions d'organes et améliorer le pronostic.¹⁵

Dysfonction immune acquise

La réponse anti-inflammatoire «compensatrice» évoquée précédemment peut conduire à un état d'immunosuppression (concept d'immunoparalysie) entravant l'élimination



de l'infection primaire et favorisant des infections nosocomiales secondaires et la réactivation de pathogènes dormants, notamment le cytomégalovirus.⁹ Cette immunodépression est caractérisée par une réduction majeure des fonctions des phagocytes, la désactivation des monocytes dont l'expression de surface des antigènes HLA de classe II est fortement réduite, ainsi qu'une apoptose massive des lymphocytes et des cellules dendritiques.^{9,16} Des traitements visant à stimuler les fonctions immunes pourraient ainsi être utiles chez ces malades, comme récemment démontré avec le GM-CSF.¹⁶

Métabolisme oxydatif cellulaire

Les perturbations de l'oxygénation cellulaires contribuent largement à la dysfonction d'organes.¹⁷ Dans sa phase initiale, le sepsis est généralement associé à une baisse du transport systémique d'oxygène (DO₂) par réduction du débit cardiaque (baisse de la précharge et de la contractilité). Ainsi, l'amélioration du DO₂ (remplissage, inotropes, éventuellement transfusions) dans les premières heures améliore le pronostic.¹⁸ En revanche, l'augmentation délibérée du DO₂ dans les phases plus tardives n'apporte aucun bénéfice et peut même être délétère,¹⁹ quand bien même persistent des anomalies de l'oxygénation cellulaire («défaillance bioénergétique»). Deux théories, non mutuellement incompatibles, sont évoquées pour expliquer ces anomalies : la défaillance microcirculatoire et la défaillance mitochondriale. La microcirculation est le siège de perturbations vasomotrices et d'occlusions par microthrombi propres à réduire la délivrance locale d'oxygène, tel que démontré au niveau de la microcirculation sublinguale par imagerie spectrale de polarisation orthogonale, ces anomalies étant plus sévères chez les patients avec moins bon pronostic.²⁰ La théorie de la défaillance mitochondriale indique qu'en dépit d'un apport d'oxygène adéquat, la cellule ne parvient pas à l'utiliser correctement. C'est la «dysoxie cytopathique», induite par plusieurs mécanismes potentiels : inhibition de la chaîne respiratoire, dommages structurels des mitochondries, déplétion mitochondriale par autophagie (processus d'autodigestion de mitochondries endommagées) et biogenèse insuffisante (génération de nouvelles mitochondries par fission binaire).²¹

La dysfonction d'organes au cours du sepsis est-elle un phénomène adaptatif ?

Un aspect remarquable de la dysfonction d'organes septique est sa réversibilité chez les survivants. Par ailleurs, les organes dysfonctionnels présentent une morphologie souvent normale, avec très peu de signes de nécrose ou d'apoptose. Ces évidences suggèrent que la défaillance d'organes pourrait représenter une réponse adaptative à l'état inflammatoire systémique.^{17,22} La cellule n'utiliserait ses ressources énergétiques limitées que pour maintenir des processus vitaux tels que son potentiel de membrane, et suspendrait toute autre fonction énergie-dépendante, lui permettant de maintenir une balance positive d'ATP, en dépit d'une production restreinte.^{17,22} Il s'agit d'un état d'«animation suspendue» analogue à l'hibernation, comparable au mécanisme utilisé par les cardiomyocytes au cours de l'ischémie myocardique persistante.²³ Par consé-

quent, la dysfonction d'organes septique pourrait représenter un phénomène protecteur, évitant de précipiter la mort de la cellule. Lorsque l'infection et l'état inflammatoire se résolvent, la production mitochondriale d'ATP augmente, et la cellule recouvre l'ensemble de ses capacités, entraînant le retour progressif à la normale des fonctions d'organes chez les survivants.^{17,22}

CONCLUSION

Les dysfonctions d'organes au cours du sepsis procèdent d'une série de mécanismes physiopathologiques intriqués, coordonnés et dynamiques. Bien que témoignant de la sévérité de l'agression inflammatoire systémique, il est possible que les défaillances d'organes représentent, au moins en partie, un phénomène d'adaptation à cette agression. En évitant de précipiter des dégâts tissulaires irréversibles, une telle adaptation permettrait, *in fine*, la récupération à long terme des fonctions physiologiques temporairement suspendues. Dans ce contexte, il est possible qu'une partie des thérapeutiques actuellement utilisées entravent de telles adaptations et s'avèrent contre-productives. Comprendre les interactions complexes entre les différents processus mis en jeu au cours du sepsis et leur évolution au cours du temps permettra sans doute l'élaboration de thérapeutiques individualisées efficaces. ■

Remerciements

Lucas Liaudet est soutenu par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subside FNRS n° 320000-118174).

Implications pratiques

- > Le syndrome de dysfonction d'organes multiples (MODS) au cours du sepsis correspond à des altérations physiologiques potentiellement réversibles atteignant au moins deux organes non impliqués dans l'affection initiale
- > Les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le MODS comportent la réponse immune innée, les cascades inflammatoires, les désordres de la coagulation, les perturbations du métabolisme oxydatif cellulaire et la dysfonction immune acquise
- > A la réponse inflammatoire systémique du sepsis s'associe une réponse anti-inflammatoire contre-régulatrice pouvant conduire à un état d'immunoparalysie favorisant les infections nosocomiales et la réactivation de pathogènes dormants
- > Les perturbations de l'oxygénation cellulaire contribuent au développement du MODS. Elles sont secondaires à des altérations du transport systémique d'oxygène, de la microcirculation et des fonctions mitochondriales (dysoxie cytopathique)
- > Le MODS pourrait représenter un phénomène d'adaptation à l'agression septique visant à éviter des dégâts tissulaires irréversibles et à la récupération à long terme des fonctions physiologiques temporairement suspendues (phénomène d'hibernation)



Bibliographie

- 1 ** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 2 Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977;144:323-6.
- 3 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
- 4 Mizock BA. The multiple organ dysfunction syndrome. *Dis Mon* 2009;55:476-526.
- 5 * Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-32.
- 6 Rolli J, Loukili N, Levrand S, et al. Bacterial flagellin elicits widespread innate immune defense mechanisms, apoptotic signaling, and a sepsis-like systemic inflammatory response in mice. *Crit Care* 2010;14:R160.
- 7 Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: A regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:791-800.
- 8 * Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:2408-16.
- 9 Pugin J. Immunostimulation is a rational therapeutic strategy in sepsis. *Novartis Found Symp* 2007;280:21-7; discussion 7-36, 160-4.
- 10 Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-424.
- 11 Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000;28:N37-52.
- 12 * Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8:776-87.
- 13 Cavaillon JM, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2005;11:311-20.
- 14 Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-77.
- 15 Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010;38:S26-34.
- 16 Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:640-8.
- 17 * Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly* 2008;138:629-34.
- 18 * Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- 19 Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
- 20 * Siegenthaler N, Giraud R, Piriou V, Romand JA, Bendjelid K. Microcirculatory alterations in critically ill patients: Pathophysiology, monitoring and treatments. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:135-44.
- 21 Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001;17:219-37.
- 22 * Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multi-organ failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004;364:545-8.
- 23 Rashed E, Depre C. Cardiac cell survival and reversibility of myocardial ischemia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:1236-43.

* à lire

** à lire absolument