

MISE AU POINT

Translocation bactérienne : mythe ou réalité ?

G. Plantefève, G. Bleichner*

Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil, France

(Reçu le 11 avril 2001 ; accepté le 14 avril 2001)

Résumé

Les translocations bactériennes sont définies comme le passage de bactéries viables d'origine digestive à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques et, de là, vers les organes à distance. Trois mécanismes ont été avancés pour expliquer ce phénomène : l'altération fonctionnelle de la muqueuse, la pullulation microbienne intestinale et certaines modifications immunitaires. Expérimentalement, les situations d'ischémie du tube digestif, de traumatisme, d'inflammation chronique ou d'immunodépression augmentent les translocations bactériennes. Chez l'homme, les translocations bactériennes ont été régulièrement mise en évidence et dans certaines circonstances des infections secondaires ont pu être reliées à la translocation. En revanche, « l'hypothèse intestinale » qui fait des translocations bactériennes un facteur déclenchant du syndrome inflammatoire à réponse systémique et du syndrome de défaillance multiviscérale n'a pas pu, à ce jour, trouver de confirmation expérimentale ou clinique. Néanmoins, en pratique, certaines modifications nutritionnelles sont susceptibles de modifier la fréquence des translocations bactériennes expérimentales et ont été proposées à ce titre aux cliniciens. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

translocations bactériennes

Summary – Bacterial translocation: myth or reality?

Bacterial translocation is defined as the passage of viable enteric bacteria across the intestinal mucosal barrier to the mesenteric lymph nodes and distant organs. Three mechanisms have been suggested to explain the phenomenon: altered intestinal barrier function, bacterial overgrowth, and impaired host defense. In experimental approach, reduced blood flow in the gut, trauma, chronic inflammation or immunosuppression are conditions that enhance bacterial translocation. In humans, bacterial translocation from the intestinal lumen has been demonstrated and some related infections have been identified. However, no data have confirmed the 'intestinal hypothesis' which implicates the bacterial translocation in the systemic inflammatory response syndrome or in the multivisceral organ failure syndrome. Some nutritional variations may experimentally modify the incidence of bacterial translocations and are therefore proposed to clinicians. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

translocation, bacterial

La translocation bactérienne (TB) depuis le tube digestif est définie comme le passage de bactéries viables de la flore gastro-intestinale à travers la *lamina propria* vers

les ganglions lymphatiques mésentériques locaux et, de là, vers le foie, la rate et d'autres organes. Ce processus implique différentes étapes d'adhérence du micro- orga-

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : gerard.bleichner@ch-argenteuil.f (G. Bleichner).

nisme à la muqueuse, son passage à travers l'épithélium, le transfert vers les ganglions mésentériques puis la dissémination systémique lymphohématogène.

C'est en 1950 que Schweinberg et al. décrivent le passage de bactéries à travers la muqueuse intestinale dans un modèle expérimental de péritonite chimique du chien [1]. Depuis, de nombreuses études animales ont permis, sur différents modèles d'agression, de préciser certains des mécanismes physiopathologiques et des conséquences des TB. Chez l'homme, les difficultés de mise en évidence des TB rendent les études plus complexes. De nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que ces translocations pouvaient être à l'origine d'un syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS) ou d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV).

Le but de cette revue est de faire le point des connaissances expérimentales et cliniques sur les données physiopathologiques des TB, leur modalités d'apparition et leurs conséquences.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE SURVENUE DE TRANSLOCATIONS BACTÉRIENNES

Les démonstrations du passage de bactéries dans la circulation systémique depuis le tube digestif sont nombreuses. L'une des plus évidentes est l'étude de Sori et al. [2] qui ont administré des *Escherichia coli* marqués au ^{14}C par voie entérale à des rats. Après un choc hémorragique, sept animaux sur 14 avaient des hémocultures positives à *E. coli* radiomarqué au carbone 14. La mortalité était plus grande chez les animaux avec bactériémie. D'autres modèles expérimentaux existent où les TB sont essentiellement observées au cours « d'agression ». Certains modèles *in vitro* sur cellules entérocytaires isolées (cellules CaCO_2) ont également été décrits [3, 4]. Expérimentalement, la mortalité des animaux agressés semble corrélée à la fréquence des TB [5]. Plusieurs situations de survenue de TB ont été décrites.

États de choc et agressions

Le choc hémorragique est responsable d'une augmentation de l'endotoxémie et des TB [6, 7]. Les lésions de brûlures, pancréatites, péritonites sont les modèles d'agression les plus courants et ont permis d'observer des atteintes des défenses immunitaires et des lésions muqueuses associées aux translocations [8]. Dans la pancréatite expérimentale du chat, Widdison et al. ont démontré le rôle des TB d'origine digestive dans l'infection de nécrose pancréatique par *E. coli* [9]. L'ischémie-reperfusion a été rendue responsable de TB et de troubles de perméabilité [4].

Manipulations intestinales peropératoires

L'occlusion intestinale, la vidange des anses occluses, la manipulation des anses intestinales, le lavage colique au cours des occlusions sont associés à des translocations et à des bactériémies [10, 11].

Mise au repos du tube digestif

Il existe peu de TB au cours de l'alimentation orale habituelle du rat. La nutrition parentérale ou la nutrition entérale par un régime élémentaire sont régulièrement associées à des TB atteignant jusqu'à 90 % des ganglions mésentériques étudiés [12]. La nutrition parentérale est responsable d'une altération de la perméabilité intestinale, d'une augmentation de la population bactérienne fécale et d'une atrophie muqueuse [12, 13].

Dénutrition

La dénutrition calorico-protéique ne favorise pas elle-même les TB. En revanche, elle rend plus sensible aux TB les animaux agressés par endotoxine [14]. La survie des animaux est directement liée à l'importance de la dénutrition [15].

Atteinte hépatique

La diminution de la sécrétion biliaire par ligature du cholédoque entraîne des TB par différents mécanismes : pullulation microbienne fécale de bacilles à Gram négatif, lésions muqueuses intestinales, diminution de la sécrétion dans le tube digestif des immunoglobulines A (IgA) d'origine biliaire et des sels biliaires, action sur l'endotoxine transluminale, augmentation de l'internalisation des bactéries dans la paroi digestive [16, 17]. Expérimentalement, l'insuffisance hépatocellulaire par résection subtotale provoque des TB associées à une altération de la perméabilité intestinale et à des altérations histologiques. Chez le rat cirrhotique, les TB sont plus fréquentes et parfois associées à une infection du liquide d'ascite au même germe [18, 19]. Les modifications de réactivité vasculaire médiées par la production endothéliale de monoxyde d'azote (NO) chez le rat cirrhotique semblent participer au mécanisme de TB [20]. L'administration d'un chélateur du NO (dérivé dithiocarbamate) prévient les lésions de la barrière digestive induite par le lipopolysaccharide (LPS), réduit l'incidence des TB et s'associe à une diminution du nombre de noyaux entérocytaires en apoptose [21]. Les liens de cause à effet entre ces constatations restent à établir.

FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LES TRANSLOCATIONS BACTÉRIENNES

La TB est généralement affirmée par la culture dans les ganglions mésentériques de germes provenant de la lumière intestinale. Les cultures de prélèvements hépatique, splénique, de sang portal ou systémique ainsi que pulmonaire sont parfois pris en compte [22, 23]. Les TB ont également été étudiées lors d'ingestion de bactéries marquées par des isotopes. Elles sont observées dans de nombreuses espèces animales.

Les TB surviennent sur toute la longueur du tractus digestif postpylorique. Elles seraient plus fréquentes dans la partie supérieure du tube digestif [24]. Après une agression, la translocation est précoce et survient entre 30 min et 5 h. Les bactéries vivantes passent plus facilement dans le sang que les mortes [6]. La majorité d'entre elles sont tuées dans les ganglions mésentériques [22].

Plusieurs étapes de la translocation ont été décrites sans que l'ensemble de ce phénomène ne soit totalement connu [25, 26]. Elles impliquent vraisemblablement le système immunitaire digestif qui représente près de 80 % du système immunitaire de l'organisme. Les plaques de Peyer, formées de follicules lymphoïdes de type B, sont les constituants essentiels du tissu immunitaire associé au tube digestif. Enchâssées entre la muqueuse et la sous-muqueuse, elles sont surmontées par un dôme riche en lymphocytes B, T et en macrophages. L'épithélium muqueux du dôme est composé d'entérocytes et de cellules spécialisées : les cellules M. Ces cellules sont capables de capter et d'internaliser des agents bactériens dans des vésicules d'endocytose. L'interaction de bactéries avec les cellules M impose l'expression de signaux de reconnaissance, de structures d'adhésion (l'absence de bordure en brosse et de glyco-calix à la surface des cellules M) mais aussi l'activation de signaux intracellulaires avec réorganisation de la membrane cellulaire et du cytosquelette [27]. Le relargage des bactéries au pôle basal des cellules a plusieurs conséquences. D'une part, les cellules épithéliales entérocytaires vont excréter des cytokines et chémokines à activité proinflammatoire qui permettent l'afflux de cellules inflammatoires et lymphoïdes du sang circulant [28, 29]. D'autre part, les bactéries sont mises en contact avec les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages) qui constituent le tissu lymphoïde associés au tube digestif (GALT pour *gut associated lymphoid tissue*) [30]. Ces mécanismes de présentation antigénique pourraient participer à la prolifération et à la différenciation des plaques de Peyer et du système immunitaire digestif [31]. L'interaction entre les cellules M et le système immunitaire intestinal permet le développement d'une immunité locale susceptible

d'être transférée à l'ensemble de l'organisme (plus particulièrement du tissu immun des muqueuses (MALT pour *mucosa associated lymphoid tissue*) [27]. Le « cycle hémolympatique entéro-entérique » permet aux lymphoblastes, une fois sensibilisés par les antigènes au niveau des plaques de Peyer, de circuler dans les ganglions mésentériques, le canal thoracique puis le sang par un cycle hémolympatique pour retourner dans les muqueuses en particulier digestives où ils se transforment en cellules matures effectrices. Parmi ces cellules, certains lymphocytes intra-épithéliaux de type T auraient une activité cytotoxique, participant ainsi à la lutte contre les agents pathogènes susceptibles de translocations.

Après leur passage à travers la *lamina propria*, les bactéries sont transférées vers les sites distaux (ganglions mésentériques, foie, rate). Deux voies de transport vers l'organisme sont possibles : la voie lymphatique avec le canal thoracique ou la voie sanguine portale. La voie lymphatique semble la plus importante comme le suggère la plus grande fréquence des cultures positives dans les ganglions mésentériques par rapport au sang portal et la présence habituelle des bactéries dans les lymphatiques sous-muqueux [32]. Paradoxalement, la fonction filtre de la rate ne protège pas complètement des TB ; chez la souris, la splénectomie diminuerait les TB après agression par brûlures [33].

Trois facteurs sont réputés responsables de TB : l'altération de la barrière muqueuse intestinale, l'altération de la microflore intestinale et les anomalies des défenses immunitaires.

Lésions de la barrière muqueuse intestinale

Dans un grand nombre de situations expérimentales, les TB sont associées à des altérations de la muqueuse intestinale. La mise au repos du tube digestif par le jeûne entraîne chez l'animal une atrophie muqueuse associée à des TB [34]. Au cours de l'état de choc hémorragique chez le rat, des altérations de la muqueuse digestive et les TB augmentent proportionnellement à la durée du choc [35]. Dans d'autres situations pathologiques (brûlure, pancréatite, péritonite ou autres infections), des TB ont été rapportées, probablement facilitées par une altération de la muqueuse digestive [36].

La baisse de la perfusion sanguine intestinale et l'hypoxie muqueuse facilitent les TB [37, 38]. L'hyperoxygénation et l'oxygène hyperbare ont permis de diminuer les TB [39, 40].

Les relations entre TB et lésions muqueuses ne sont pas parfaitement comprises. En effet, les bactéries en cours de translocation sont principalement observées dans des entérocytes morphologiquement intacts. Le

mucus s'oppose à l'adhérence des bactéries à l'épithélium ; des altérations de la sécrétion ou de la composition du mucus la facilitent [41]. Toutefois, les lésions de la barrière muqueuse intestinale ne sont probablement pas un facteur unique car il existe des conditions expérimentales où des TB surviennent malgré un aspect histologique normal de la muqueuse [42, 43].

Déséquilibre de l'équilibre bactérien intestinal

L'altération de la flore intestinale normale et la pullulation secondaire de certaines bactéries (spécialement des entérobactéries) est un facteur important des TB. De nombreux modèles expérimentaux avec pullulation microbienne sont associés à des TB [16, 44, 45]. L'administration orale de certains antibiotiques comme la pénicilline à faible dose, la clindamycine ou le métronidazole favorise les TB par perte de l'effet barrière de la flore résidente ; elle réalise une inhibition sélective de la croissance bactérienne (comme les bactéries anaérobies strictes) et facilite la pullulation d'autres espèces telles que *E. coli* [46]. À l'inverse, l'utilisation de certains antibiotiques oraux non absorbables diminue la pullulation bactérienne digestive, les translocations et la mortalité [46]. La supplémentation alimentaire par certaines protéines (génistein et isoflavone) pourraient expérimentalement diminuer les TB par modification de la flore bactérienne intestinale [47]. L'endotoxine, injectée à dose non létale est susceptible de modifier l'écologie bactérienne, de faciliter la pullulation en particulier dans le cæcum, d'entraîner des troubles de perméabilité et de favoriser les TB [48]. La diminution de la motilité intestinale facilite la croissance bactérienne et ainsi favorise les TB. Inversement, chez le rat cirrhotique, l'administration de cisapride augmente la motricité intestinale et diminue les translocations [49].

Troubles des défenses immunitaires

Deux types de troubles des défenses immunitaires sont associés aux TB.

Troubles des fonctions cellulaires T

Les atteintes de l'immunité médiées par les cellules T sont impliquées dans la défense de l'hôte contre les TB à partir du tractus digestif. De nombreux modèles expérimentaux : dénutrition, choc hémorragique, traitement par prednisone ou cyclophosphamide, brûlures, nutrition parentérale ont été étudiés [13, 50]. La déplétion en cellules CD4+ et CD8+ ou en macrophages augmente les TB de certaines bactéries digestives comme *E. coli* [51]. De même, l'injection de facteur stimulant la croissance des macrophages (rmGM-CSF) ou des polynucléaires (G-CSF) entraîne moins de TB, plus de

lyse des bactéries après translocation et une augmentation de la survie chez l'animal [52-54].

Altération de la sécrétion des immunoglobulines A digestives

La fréquence des TB est inversement proportionnelle à la concentration des IgA dans la lumière du tube digestif [55, 56]. Les IgA, recouvrent les bactéries intestinales et diminuent ainsi leur adhérence sur la muqueuse digestive [57]. Au cours de la nutrition parentérale totale, une diminution des IgA biliaires intestinales est associée à des translocations [34]. Le traitement par dexaméthazone entraîne une chute de sécrétion d'IgA intestinale, une augmentation d'adhérence bactérienne et une augmentation des translocations [55]. Les IgA, par leur capacité d'opsonisation, participeraient à l'élimination par les cellules de Küpfer des bactéries contenues dans le sang porte [58].

LES TRANSLOCATIONS BACTÉRIENNES, UNE RÉALITÉ CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, la mise en évidence des TB n'est guère possible qu'au cours de la chirurgie abdominale au cours de laquelle des ganglions mésentériques peuvent être prélevés. Toutefois, dans certaines situations privilégiées, l'étude précise, phénotypique ou génotypique des bactéries ont pu établir l'identité des germes isolés dans le sang avec ceux isolés dans les selles [59, 60].

L'incidence des TB chez l'homme au cours des agressions varie entre 5 et 100 % des patients étudiés. Cette grande variabilité s'explique par la diversité des situations cliniques, l'hétérogénéité des populations étudiées, des critères et des moyens diagnostiques pris en compte. Une bactériémie transitoire peut passer inaperçue ou être négativée par l'utilisation périopératoire d'antibiotiques. Chez l'homme sain, on ne connaît pas l'incidence des cultures positives de ganglions mésentériques. Lorsque l'on utilise des techniques de détection plus précises comme la microscopie électronique des ganglions mésentériques, l'immunofluorescence d'anticorps monoclonaux dirigés contre la bactérie ou la détection génomique bactérienne par PCR, les fréquences des TB augmentent et atteignent 100 % des patients examinés [61-63].

Microbiologie des TB

Les TB sont fréquemment polymicrobiennes. La plupart des espèces bactériennes sont capables de traverser la muqueuse digestive. Les germes retrouvés en chirurgie digestive sont essentiellement des bacilles à Gram négatif de la flore intestinale en particulier *E. coli* [64, 65]. Les levures, fréquemment retrouvée dans la flore digestive et réputées passer difficilement la barrière

Tableau I. Études cliniques dans lesquelles ont été mises en évidence des translocations bactériennes.

Auteurs	Années	Pathologies concernées	Pourcentages de ganglions mésentériques infectés	Pourcentages hémocultures périphériques positives	Pourcentages hémocultures de sang porte positives
Ambrose [70]	1984	Crohn	33	7	–
Tancrède [59]	1985	Neutropéniques	–	8,8	–
Rush [133]	1988	Traumatisés	26	–	–
Deitch [45]	1990	Occlusions	–	–	–
Lescot [72]	1990	Cancers coliques	–	–	–
Moore [75]	1991	Traumatisés	25	–	2
Peitzman [76]	1991	Traumatisés	9	–	–
Laffineur [71]	1992	Crohn	29	–	–
Moore [77]	1992	Traumatisés	15	–	–
Brathwaite [61]	1993	Traumatisés	100	–	9
Brooks [134]	1993	Chirurgie abdominale	16	4	–
Reed [62]	1994	Traumatisés	81	–	–
Sedman [69]	1994	Chirurgie programmée	10,3	–	–
Van Goor [80]	1994	Donneurs d'organes	67	–	14
O'Boyle [64]	1998	Chirurgie programmée	15,4	–	–
Mac Fie [65]	1999	Chirurgie programmée	21	–	–

digestive [66], peuvent non seulement être l'objet de translocations [67] mais pourraient aussi favoriser la translocation d'*E. coli* [3]. Certaines bactéries à tropisme cellulaire comme les *Salmonella* et *Listeria monocytogenes* traversent facilement la barrière digestive [68].

Situations cliniques de translocations bactériennes

Les TB concernent différentes situations cliniques. Des preuves de TB ont pu être rapportées soit par la démonstration que les germes digestifs étaient les mêmes que ceux retrouvés dans des infections systémiques, soit par la mise en évidence de bactéries dans des prélèvements ganglionnaires, hépatiques ou spléniques. Le *tableau I* cite les principales études humaines publiées avec les fréquences observées de TB.

Translocation bactérienne sans prélèvements ganglionnaires

La nécessité de prélèvement des ganglions mésentériques a fait que les TB n'ont jamais été étudiées chez le sujet sain. Cependant, certaines techniques microbiologiques ont permis l'étude des TB sans analyse des ganglions.

En hématologie, Tancrède et al. ont réalisé des coprocultures chez 680 patients neutropéniques. Soixante d'entre eux ont développés secondairement 64 bactériémies à bacilles à Gram négatif, identiques à ceux de la flore fécale. Le diagnostic de TB était retenu devant l'homologie de germe, d'antibiogramme, de biotype et/ou de sérotype [59].

Grâce aux techniques de biologie moléculaire, l'identité des germes isolés de plusieurs foyers infectieux peut être formelle. Ainsi, chez l'enfant prématuré, il a été possible, dans les selles, de mettre en évidence l'appari-

tion de concentrations croissantes d'*Enterobacter cloacae* sous l'effet d'une antibiothérapie large spectre. Secondairement, l'apparition de ce même germe dans le sang, les urines et le liquide céphalorachidien démontre la réalité des TB à la suite d'une pullulation microbienne digestive [60].

Translocation bactérienne avec prélèvements ganglionnaires

L'étude des ganglions mésentériques est facile au cours de la chirurgie digestive. L'analyse microbiologique a retrouvé 10,3 % de TB au cours de laparotomies pour néoplasie, maladies inflammatoires du tube digestif ou pour cause biliaire [69]. Lorsque cette analyse excluait les occlusions et maladies inflammatoires, seulement 5 % des patients présentaient une translocation. L'existence de lésions de la muqueuse digestive comme au cours de la maladie de Crohn, l'occlusion intestinale ou l'entérite radique, favorise les TB. Retrouvées chez 18 à 33 % des patients atteints de maladie de Crohn, les TB pourraient participer aux complications septiques de l'affection [70, 71]. Chez des patients opérés d'un cancer colorectal, 65 % ont développé une TB [72]. Au décours de chirurgie aortique réglée, les TB ont été tenues pour responsables de certaines infections sur prothèse vasculaire. Chez ces patients, *E. coli* a été identifié dans 24 % des cas [73] et l'infection des prothèses a été trouvée fréquemment associée à des TB (quatre patients sur cinq avec des ganglions mésentériques positifs développent une infection sur prothèse) [74].

Chez le polytraumatisé, la place exacte des TB n'est pas établie. Les études humaines se sont adressées à des effectifs réduits sans ajustement sur la gravité du traumatisme ou du type d'organe lésé. Plusieurs travaux ont

retrouvé des TB mais en proportion variable allant de 0 à 33 % des patients [75-77].

En réanimation, la fréquence des TB est également mal connue. Plusieurs auteurs ont évoqué la responsabilité des TB devant la fréquence des tableaux septiques graves sans isolement de germes. Chez des brûlés septiques, Ziegler et al. ont rattaché les troubles retrouvés de perméabilité de la muqueuse digestive aux épisodes infectieux [78]. Les TB ont été retrouvées chez 46 à 67 % des donneurs d'organes [79, 80]. L'existence d'une hypotension est plus fréquemment associée aux TB et il existe une tendance à l'augmentation du nombre d'infections chez les receveurs [79]. Par ailleurs, la fréquence de germes digestifs isolés dans certaines infections sur cathéter d'alimentation parentérale a fait aussi évoquer, sans réelle démonstration, la responsabilité des TB [81]. Au cours d'une hémorragie digestive, les translocations sont survenues chez 20 % des patients [82] et ont été augmentées par la vasoconstriction splanchnique ou le traitement vasoactif [83].

Liens avec les troubles de la perméabilité intestinale

La perméabilité intestinale est définie par la facilité avec laquelle la paroi digestive permet le passage passif de molécules [84]. Des endotoxines issues de la lumière digestive peuvent passer dans la circulation systémique. Certaines études expérimentales ont rapporté des liens entre les troubles de la perméabilité intestinale et les TB [12]. Alors que l'aspect histologique du tube digestif peut paraître normal, il peut exister des troubles de la perméabilité [85] et des TB [43]. Aucune étude n'a pu démontrer que la survenue de troubles de perméabilité intestinale pouvaient entraîner des TB. Les liens entre troubles de perméabilité et TB reposent sur des études expérimentales où les arguments sont indirects. Dickinson et al., dans une étude chez des rats traités au LPS, ont montré la diminution simultanée des phénomènes apoptotiques au sein des villosités intestinales, des troubles de la perméabilité intestinale et des TB après un traitement antimonoxyde d'azote [21]. De plus, certaines cytokines pro-inflammatoires pourraient influencer expérimentalement la survenue de troubles de la perméabilité et de TB [86]. Expérimentalement, la neutralisation de l'endotoxine par une antiendotoxine (protéine accroissant la perméabilité bactérienne : rBPI) diminue l'endotoxémie et les TB [35, 87]. Chez l'homme, la survenue de troubles de la perméabilité intestinale semble proportionnelle à la gravité des défaillances multiviscérales [88]. Cependant, les conséquences cliniques du passage d'endotoxine à travers la muqueuse digestive tout comme celles des TB restent incomplètement connus.

RÉPERCUSSIONS CLINIQUES DES TRANSLOCATIONS BACTÉRIENNES

Alors que la réalité des TB paraît établie chez l'animal comme chez l'homme, les réelles conséquences de ce phénomène sont imprécises.

Bactériémies secondaires de point de départ digestif

Des bactériémies supposées d'origine digestive sont observées en dehors de toutes manifestations pathologiques ou après une endoscopie digestive. Les liens entre les TB et les bactériémies constatées sont difficiles à démontrer. Ces bactériémies ne semblent avoir de retentissement clinique que lorsque les translocations sont massives, lorsque les capacités d'épuration de l'organisme sont dépassées, lorsque le germe responsable est doté d'une virulence particulière [60] ou lorsque des mécanismes immunitaire de défense sont altérés [59]. Dans ces conditions, les germes issus du tube digestif pourraient être responsables d'infections localisées ou systémiques.

Foyers infectieux secondaires

Les complications infectieuses postopératoires paraissent plus fréquemment retrouvées chez les patients présentant des TB [64, 65, 69]. L'étude prospective de O'Boyle et al. sur 448 patients de chirurgie digestive a montré que 41 % des patients présentant une TB développaient une infection secondaire contre 14 % des patients sans TB. Les germes isolés dans le tube digestif et le foyer infectieux étaient identiques dans un tiers des cas contre 14 % chez les patients sans translocation [64]. Dans une étude récente portant sur 279 patients chirurgicaux, MacFie et al. ont retrouvé 21 % de TB par isolement de germes dans les ganglions mésentériques ; 32 % de ces patients ont développé une complication infectieuse postopératoire [65] ; dans les foyers septiques, 45 % des germes isolés étaient identiques à ceux isolés dans les ganglions et dans un tiers des cas le germe était retrouvé dans la flore gastrique. Ces faits laissent penser que la colonisation du tube digestif favorise les TB et les complications infectieuses postopératoires [65]. Cependant, l'identité des germes des foyers infectieux et des germes des TB n'est pas retrouvée dans toutes les études. Ainsi, pour Sedman et al. les microorganismes identifiés dans les foyers infectieux étaient rarement identiques à ceux des ganglions [69].

Syndrome de défaillance multiviscérale sans foyer infectieux

Des tableaux de défaillances multiviscérales d'allure infectieuse mais sans étiologie clairement identifiée ont été décrits en réanimation en particulier au décours de brûlures étendues ou de polytraumatisme sévère. « L'hypothèse intestinale » du SDMVs a été évoquée. Les TB stimulent les médiateurs de l'inflammation. Cette réaction, par son intensité et en l'absence de bactériémie serait capable de déclencher un SIRS et un SDMVs. Cependant, la relation de cause à effet, si souvent supposée, n'est pas démontrée [68]. Chez 20 polytraumatisés, Brathwaite et al. ont retrouvé 100 % de TB par immunofluorescence alors qu'un seul patient avait développé un SDMVs [61].

Mortalité

Chez l'homme, l'existence de TB ne semble pas modifier la mortalité [69, 89].

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES TRANSLOCATIONS BACTÉRIENNES

Malgré l'incertitude des conséquences cliniques des TB chez l'homme, plusieurs thérapeutiques sont actuellement proposées pour diminuer leurs conséquences supposées.

Nutrition

Les modalités de la nutrition modifient la fréquence des TB en agissant sur la trophicité de la barrière muqueuse, la pullulation microbienne et l'altération des défenses immunitaires.

Expérimentalement, la nutrition entérale est associée à moins de TB que la nutrition parentérale [90, 91]. Une nutrition apportant seulement 10 à 20 % de l'apport calorique sous forme entérale pourrait suffire à réduire la fréquence des TB et à corriger les anomalies immunitaires associées [13] mais ceci reste controversé [92].

Cliniquement, il n'existe pas de preuve d'une diminution des TB au cours de la nutrition entérale. Au cours des agressions, plusieurs auteurs ont observé moins d'infections secondaires au cours de la nutrition entérale qu'au cours de la nutrition parentérale [93, 94]. Ils ont supposé sans le démontrer que cette réduction pourrait être secondaire à une diminution des TB. Dans une étude prospective randomisée portant sur 28 patients en état de choc, Kompan et al. ont retrouvé une perméabilité intestinale augmentée associée à une aggravation du score de défaillance viscérale dans le

groupe nourri après la 24^e heure par rapport au groupe nourri dans les six premières heures [95]. La prévention des TB pourrait être expérimentalement liée aux effets directs de la nutrition entérale : maintien de la trophicité du grêle, diminution de la population bactérienne fécale, stimulation directe du tissu lymphoïde intestinal aussi bien chez l'homme que chez l'animal [96], maintien des fonctions immunitaires digestives [97]. L'utilisation d'huile de poisson dans l'alimentation entérale de rats en état de choc après injection d'endotoxine améliore la perfusion digestive et les défenses immunitaires locales [98] ; elle est associée parallèlement à une diminution du taux de TB et du pourcentage de bactéries transloquées vivantes.

Glutamine

L'apport de glutamine a deux effets bénéfiques qui pourraient diminuer les TB : elle protège la muqueuse intestinale au cours de la nutrition parentérale exclusive des agressions [99-101] et elle maintient les défenses immunitaires (IgA et populations lymphocytaires) [102, 103].

Expérimentalement, de nombreux travaux ont mis en évidence une diminution des TB après l'apport oral ou parentéral de glutamine, observée au cours de colites radiques [100] et de brûlures [104]. L'administration de glutamine pourrait s'accompagner d'une amélioration du statut immunitaire permettant de diminuer la sensibilité aux infections induites par les corticoïdes [105]. Cet effet protecteur reste cependant controversé [106-108]. La glutamine semble par ailleurs diminuer l'absorption d'endotoxine à travers la paroi intestinale [109].

En clinique, on ne connaît pas les effets de la supplémentation en glutamine sur les TB. Ziegler et al. ont mis en évidence une diminution de la colonisation et des infections bactériennes au cours de greffes de moelle [110]. On a noté néanmoins que, expérimentalement, la supplémentation en glutamine empêche la survenue des troubles de la perméabilité intestinale et préserve des lésions muqueuses observées au cours de la nutrition parentérale [111].

Fibres

La nutrition entérale sans fibres ne prévient qu'incomplètement la survenue de TB observées au cours de la mise au repos du tube digestif. Elle entraîne la même augmentation de la population bactérienne cœcale et la même atrophie muqueuse [112]. L'addition de fibres végétales diminue la proportion de TB dans de nombreux modèles [104, 113]. Toutefois, ces effets sont variables selon la nature des fibres : les fibres insolubles

(fibres de maïs, lignine, chitosan, cellulose, kaolin) sont associées à une plus grande réduction des TB que les fibres partiellement fermentables comme la pectine [114].

Les mécanismes d'action des fibres ne sont que supposés : diminution de la pullulation bactérienne cœcale secondaire à la nutrition artificielle [113, 115], augmentation de la sécrétion de mucus insoluble qui protège la paroi digestive [34], diminution de l'adhérence bactérienne aux entérocytes mais sans réelle stimulation de la sécrétion d'IgA et sur les fonctions immunitaires [34].

Lactulose et calcium

Le lactulose entraîne une acidification du contenu intestinal et une résistance à la colonisation de bactéries pathogènes ; il permet ainsi une diminution des TB [116, 117]. Le calcium a un effet cytoprotecteur sur l'épithélium intestinal [118]. Le lactulose par voie entérale seul ou en association à du calcium diminuerait la colonisation digestive et la proportion de TB par des bactéries pathogènes [101, 119, 120].

Décontamination digestive sélective

La décontamination digestive par des antibiotiques non absorbables a été proposée pour prévenir les TB, en réduisant la pullulation bactérienne intestinale induite par la nutrition parentérale et les agressions [121, 122]. En clinique, dans la majorité des situations d'agression, son action sur les TB n'a pas été démontrée. La décontamination ne semble pas modifier la mortalité et diminue de façon inconstante la fréquence des infections secondaires [123-125]. Deux études contrôlées et randomisées ont suggéré l'intérêt de la décontamination digestive pour la prévention des infections de nécrose des pancréatites aiguës [126, 127] ; ces résultats sont cependant à analyser avec précaution en raison de l'efficacité limitée à certains sous-groupes (score d'Imrie > 3, infections pancréatiques à bacilles à Gram négatif). Chez les polytraumatisés, elle ne semble pas avoir d'intérêt [128]. La décontamination digestive a également été proposée dans la prévention des septicémies d'origine intestinale au cours des aplasies prolongées de la chimiothérapie anticancéreuse et dans la prévention des péritonites spontanées du cirrhotique au décours des hémorragies digestives [82].

Autres produits

La morphine entraîne un ralentissement du transit intestinal et une augmentation de la concentration des bactéries intestinales. Chez le rat, au cours d'une agres-

sion par injection de TNF, elle entraînerait des troubles de la perméabilité intestinale et provoque des TB [129]. L'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) réduirait les TB en améliorant la peroxydation lipidique intestinale et l'activité des polynucléaires neutrophiles [130]. La supplémentation de l'alimentation des rats en un inhibiteur mixte de la xanthine déshydrogénase et de la xanthine oxydase (le tungstène) permet de diminuer l'incidence des TB sans modifier le nombre de bactéries colonisant le tube digestif [131]. Les processus oxydatifs jouent un rôle important dans la genèse des TB et les antioxydants comme la vitamine C et E entraînent une diminution des TB expérimentales [132].

CONCLUSION

Plus de 50 ans après leur première description, les TB restent une réalité débattue. Fréquentes dans les modèles expérimentaux, leur existence en clinique est démontrée mais leur rôle est encore mal précisé, en particulier leur place dans les phénomènes infectieux. Les intrications entre le système immunitaire interstitiel et les modalités de TB suggèrent que physiologiquement le passage de bactéries à travers la muqueuse intestinale permet une présentation antigénique et joue un rôle dans la mémoire immunitaire et l'activation des cellules immunitaires. La richesse de ces cellules en médiateurs de l'inflammation suggère également la possibilité d'une libération de ces médiateurs à l'occasion des TB et le déclenchement d'une réponse inflammatoire parfois excessive. Malheureusement, ces suppositions séduisantes n'ont pas reçu à ce jour de confirmation. La possibilité de contrôler la fréquence des TB en pratique clinique par différents facteurs, souligne la nécessité de progresser dans la compréhension du rôle physiopathologique de ce phénomène.

RÉFÉRENCES

- Schweinberg F, Seligman A, Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria. *N Engl J Med* 1950 ; 242 : 752-4.
- Sori A, Rush JB, Lysz T, Smith S, Machiedo G. The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988 ; 155 : 187-92.
- Diebel L, Liberati D, Diglio C, Dulchavsky S, Brown W. Synergistic effects of *Candida* and *Escherichia coli* on gut barrier function. *J Trauma* 1999 ; 47 : 1045-51.
- Xu D, Lu Q, Kubicka R, Deitch E. The effect of hypoxia/reoxygenation on the cellular function of intestinal epithelial cells. *J Trauma* 1999 ; 46 : 280-5.
- Fukushima R, Gianotti L, Alexander JW, Pyles T. The degree of bacterial translocation is a determinant factor for mortality after burn injury and is improved by prostaglandin analogs. *Ann Surg* 1992 ; 216 : 438-42.
- Redan JA, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW. Organ distribution of gut derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. *Am J Surg* 1990 ; 159 : 85-90.
- Yao YM, Sheng ZY, Tian HM, Wang YP, Yu Y, Fu XB, et al. Gut-derived endotoxemia and multiple system organ failure

- following gunshot wounds combined with hemorrhagic shock : an experimental study in the dog. *J Trauma* 1995 ; 38 : 742-6.
- 8 Horton JW. Bacterial translocation after burn injury : the contribution of ischemia and permeability changes. *Shock* 1994 ; 1 : 286-90.
 - 9 Widdison A, Karanjia N, Reber H. Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut* 1994 ; 35 : 1306-10.
 - 10 Horgan AF, Stuart RC, O'Shaughnessy EM, Cryan B, Kirwan WO. Bacterial translocation during peroperative colonic lavage of the obstructed rat colon. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1796-8.
 - 11 Merret ND, Jorgenson J, Schwartz P, Hunt DR. Bacteremia associated with operative decompression of a small bowel obstruction. *J Am Coll Surg* 1994 ; 179 : 33-7.
 - 12 Deitch EA, Xu D, Naruhn MB, Deitch DC, Lu Q, Marino AA. Elemental diet and IV-TPN-induced bacterial translocation is associated with loss of intestinal mucosal barrier function against bacteria. *Ann Surg* 1995 ; 221 : 299-307.
 - 13 Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994 ; 167 : 145-50.
 - 14 Li M, Specian RD, Erg RD, Deitch EA. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J Parenter Enteral Nutr* 1989 ; 13 : 572-8.
 - 15 Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia : Role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987 ; 205 : 681-92.
 - 16 Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996 ; 39 : 587-93.
 - 17 Wells CL, Jechorek RP, Erlandsen SL. Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes : possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 301-7.
 - 18 Casafont F, Sanchez E, Martin L, Aguero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1334-7.
 - 19 Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabré E, Jimenez M, Urban A, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994 ; 35 : 1648-52.
 - 20 Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann R. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1223-33.
 - 21 Dickinson E, Tuncer R, Nadler E, Boyle P, Alber S, Watkins S, et al. NOX, a novel nitric oxide scavenger, reduces bacterial translocation in rats after endotoxin challenge. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : G1281-G7.
 - 22 Alexander JW, Gianotti L, Pyles T, Carey MA, Babcock GF. Distribution and survival of *Escherichia coli* translocating from the intestine after thermal injury. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 558-67.
 - 23 Redan JA, Rush BF, McCullough JN, Machiedo GW, Murphy TF, Dikdan GS, et al. Organ distribution of radiolabeled enteric *Escherichia coli* during and after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 663-8.
 - 24 Fukushima R, Gianotti L, Alexander JW. The primary site of bacterial translocation. *Arch Surg* 1994 ; 129 : 53-8.
 - 25 Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 496-512.
 - 26 Johnson C, Kudsk K. Nutrition and intestinal mucosal immunity. *Clin Nutr* 1999 ; 18 : 337-44.
 - 27 Neutra M. Current concepts in mucosal immunity. V. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : G785-91.
 - 28 Kagnoff M, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 6-10.
 - 29 Perdue M. Mucosal immunity and inflammation. III. The mucosal antigen barrier : cross talk with mucosal cytokines. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : G1-5.
 - 30 Delves P, Roitt I. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 108-17.
 - 31 Smith M, James P, Tivey D. M cell numbers increase after of SPF mice to a normal animal house environment. *Am J Pathol* 1987 ; 128 : 385-9.
 - 32 Wang XD, Parsson H, Andersson R, Soltesz V, Johansson K, Bengmark D. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 579-84.
 - 33 Baykal A, Aydin C, Hascelik G, Ayhan A, Korkmaz A, Sayek I. Experimental study of the effects of splenectomy and partial splenectomy on bacterial translocation. *J Trauma* 1999 ; 46 : 1096-9.
 - 34 Spaeth G, Gottwald T, Specian RD, Mainous MR, Berg RD, Deitch EA. Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 798-808.
 - 35 Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, Redl H, Schlag G. Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats. *Ann Surg* 1995 ; 221 : 398-405.
 - 36 Jones WG, Minei JP, Barber AE, Rayburn JL, Fahey TJ, Tom Shires G. Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 399-405.
 - 37 Bustos B, Gomez-Ferrer F, Balique JG, Porcheron J, Gobernado M, Canton E. Laparoscopy and septic dissemination caused by perioperative perforation of the occluded small bowel : an experimental study. *Surg Laparosc Endosc* 1997 ; 7 : 228-31.
 - 38 Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996 ; 20 : 11-6.
 - 39 Gennari R, Alexander JW. Effects of hyperoxia on bacterial translocation and mortality during gut- derived sepsis. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 57-62.
 - 40 Diebel L, Liberati D, Dulchavsky S, Diglio C, Brown W. Synergistic effect of hyperoxia and immunoglobulin A on mucosal barrier defense. *J Trauma* 1999 ; 46 : 374-9.
 - 41 Katayama M, Xu D, Specian RD, Deitch EA. Role of bacterial adherence and the mucus barrier on bacterial translocation : effects of protein malnutrition and endotoxin in rats. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 317-26.
 - 42 Deitch EA, Berg R, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987 ; 122 : 185-90.
 - 43 Fazal N, Shamim M, Khan S, Gamelli R, Sayeed M. Neutrophil depletion in rats reduces burn-injury induced intestinal bacterial translocation. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1550-5.
 - 44 Baron P, Traber LD, Traber DL, Nguyen T, Hollyoak M, Hegggers JP, et al. Gut failure and translocation following burn and sepsis. *J Surg Res* 1994 ; 57 : 197-204.
 - 45 Deitch EA, Bridges WM, Ma JW. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *Am J Surg* 1990 ; 159 : 394-401.
 - 46 Deitch EA, Maejima K, Berg R. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the gastrointestinal tract microflora in burned rats. *J Trauma* 1985 ; 25 : 385-92.
 - 47 Wells C, Jechorek R, Erlandsen S. Effect of oral genistein and isoflavone-free diet on cecal flora and bacterial translocation in antibiotic-treated mice. *J Parent Ent Nutr* 2000 ; 24 : 56-60.
 - 48 Go LL, Healey PJ, Watkins SC, Simmons RL, Rowe MI. The effect of endotoxin on intestinal permeability to bacteria in vivo. *Arch Surg* 1995 ; 130 : 53-8.
 - 49 Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial over

- growth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000 ; 31 : 858-63.
- 50 Mainous M, Xu D, Lu Q, Berg RD, Deitch EA. Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding. *Surgery* 1991 ; 110 : 277-84.
- 51 Gautreaux MD, Deitch EA, Berg RD. T lymphocytes in host defense against bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 2874-84.
- 52 Eaves-Pyles T, Alexander JW. Granulocyte colony-stimulating factor enhances killing of translocated bacteria but does not affect barrier function in a burn mouse model. *J Trauma* 1996 ; 41 : 1013-7.
- 53 Gennari R, Alexander JW, Gianotti L, Eaves-Pyles T, Hartmann S. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves survival in two models of gut-derived sepsis by improving gut barrier function and modulating bacterial clearance. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 68-76.
- 54 Paksoy M, Ipek T, Oral C, Polat E, Dogusoy G. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on bacterial translocation in the splenectomized rat. *Hepatogastroenterology* 1997 ; 44 : 411-6.
- 55 Albanese CT, Smith SD, Watkins S, Kurkchubasche A, Simmons RL, Rowe MI. Effect of secretory IgA on transepithelial passage of bacteria across the intact ileum in vitro. *J Am Coll Surg* 1994 ; 179 : 679-88.
- 56 Diebel LN, Liberati DM, Dulchavsky SA, Myers TA, Diglio CA, Painter T, et al. An in vitro model to assess mucosal immune function and bacterial translocation. *J Surg Res* 1997 ; 69 : 178-82.
- 57 DeWitt R, Kudsk K. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999 ; 13 : 465-81.
- 58 van Egmond M, van Garderen E, van Spruiel A, Damen C, van Amersfoort E, van Zandbergen G, et al. Fc α RI-positive liver Kupffer cells : reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. *Nat Med* 2000 ; 6 : 680-5.
- 59 Tancredi CH, Andrement AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 99-103.
- 60 Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Denamur E, Brahim N, Brun P, Mathieu H, et al. Molecular analysis provides evidence for the endogenous origin of bacteremia and meningitis due to *Enterobacter cloacae* in an infant. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 30-2.
- 61 Brathwaite CE, Ross SE, Nagele R, Mure AJ, O'Malley KF, Garcia-Perez FA. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury : evidence using immunofluorescence. *J Trauma* 1993 ; 34 : 586-90.
- 62 Reed LL, Martin M, Mangano R, Newson B, Kocka F, Barrett J. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ Shock* 1994 ; 42 : 1-6.
- 63 Kane T, Alexander J, Johannigman J. The detection of microbial DNA in the blood. A sensitive method for diagnosing bacteremia and/or bacterial translocation in surgical patients. *Ann Surg* 1998 ; 227 : 1-9.
- 64 O'Boyle CJ, MacFie J, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998 ; 42 : 29-35.
- 65 MacFie J, O'Boyle C, Mitchell C, Buckley P, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis : a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999 ; 45 : 223-8.
- 66 Wells C, Maddaus M, Simmons R. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988 ; 10 : 158-79.
- 67 Gianotti L, Alexander J, Fukushima R, Childress C. Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock* 1993 ; 40 : 250-7.
- 68 Lemaire L, Van Lanschot J, Stoutenbeek C, Van Deventer S, Wells C, Gouma D. Bacterial translocation in multiple organ failure : cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1340-50.
- 69 Sedman PC, Macfie J, Sagar P, Mitchell CJ, May J, Mancey-Jones B, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 643-9.
- 70 Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW, Keighley MR. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. *Br J Surg* 1984 ; 71 : 623-5.
- 71 Laffineur G, Lescut D, Vincent P, Quandalle P, Wurtz A, Colombel JF. TB dans la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : 777-81.
- 72 Lescot D, Colombel JF, Vincent P, Cortot A, Fournier L, Quandalle P. Bacterial translocation in colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 811-4.
- 73 Hannon R, Wolfe J, Mansfield A. Aortic prosthetic infection : 50 patients treated by radical or local surgery. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 654-8.
- 74 Woodcock N, Sudheer V, El-Barghouti N, Perry E, MacFie J. Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2000 ; 87 : 439-42.
- 75 Moore FA, Moore EE, Poggetti R, McAnena OJ, Peterson VM, Abernathy CM, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein : a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991 ; 31 : 629-36.
- 76 Peitzman AB, Udekwu AO, Ochoa J, Smith S. Bacterial translocation in trauma patients. *J Trauma* 1991 ; 31 : 1083-7.
- 77 Moore F, Moore E, Poggetti R, Read R. Postinjury shock and early bacteremia. A lethal combination. *Arch Surg* 1992 ; 127 : 893-8.
- 78 Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988 ; 123 : 1313-9.
- 79 Kane TD, Johnson SR, Alexander JW, Craycraft TK. Bacterial translocation in organ donors : clinical observations and potential risk factors. *Clin Transplant* 1997 ; 11 : 271-4.
- 80 Van Goor H, Rosman C, Grond J, Kool K, Wubbels GH, Bleichrodt RP. Translocation of bacteria and endotoxin in organ donors. *Arch Surg* 1994 ; 129 : 1063-6.
- 81 Terra R, Plopper C, Waitzberg D, Cukier C, Santoro S, Martin J, et al. Remaining small bowel length : association with catheter sepsis in patients receiving home total parenteral nutrition : evidence of bacterial translocation. *World J Surg* 2000 ; 24 : 1537-41.
- 82 Jalan R, Hayes P. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000 ; 46 (Suppl III) : iii1-iii15.
- 83 Sorell WT, Quigley EM, Jin G, Johnson TJ, Rikkers LF. Bacterial translocation in the portal hypertensive rat : studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1722-6.
- 84 Heresbach D, Le Gall R, Bretagne J, Gosselin M. Etude de la perméabilité intestinale chez l'homme. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : 638-48.
- 85 Wang XD, Andersson R, Soltész V, Wang WQ, Ar'Rajab A, Bengmark S. Phospholipids prevent enteric bacterial translocation in the early stage of experimental acute liver failure in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 : 1117-21.
- 86 Unno N, Menconi MJ, Smith M, Fink MP. Nitric oxide mediates interferon-gamma-induced hyperpermeability in cultured human intestinal epithelial monolayers. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1170-6.
- 87 Rennekampff OH, Tenenhaus M, Hansbrough J, Kiessig V, Zapata-Sirvent RL. Effects of recombinant bactericidal, permeability-increasing protein on bacterial translocation and pulmonary neutrophil sequestration in burned mice. *J Burn Care Rehabil* 1997 ; 18 : 17-21.
- 88 Doig C, Sutherland L, Sandham J, Fick G, Verhoef M, Meddings J. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 444-51.
- 89 Ferri M, Gabriel S, Gavelli A, Franconeri P, Huguet C. Bacte

- rial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arch Surg* 1997 ; 132 : 162-5.
- 90 Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL, Fukushima R, Pyles T, Chalk CL. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defenses : prospective, randomised trials. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 265-72.
 - 91 Gianotti L, Nelson JL, Alexander JW, Chalk CL, Pyles T. Post injury hypermetabolic response and magnitude of translocation : prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 1994 ; 10 : 225-31.
 - 92 McCauley RD, Heel KA, Christiansen KJ, Hall JC. The effect of minimum luminal nutrition on bacterial translocation and atrophy of the jejunum during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 11 : 65-70.
 - 93 Kudsk KA. Gut mucosal nutritional support-enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. *Gut* 1994 ; 35 : S52-S4.
 - 94 Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992 ; 216 : 172-83.
 - 95 Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Int. Care Med* 1999 ; 25 : 157-61.
 - 96 Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effect of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995 ; 39 : 44-52.
 - 97 Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989 ; 29 : 916-23.
 - 98 Pscheidl E, Schywalsky M, Tschalkowsky K, Böke-Pröls T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1489-96.
 - 99 Chun H, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T. Effect of enteral glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation after abdominal radiation injury in rats. *J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 189-95.
 - 100 Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD. Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res* 1990 ; 48 : 1-5.
 - 101 Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S, Seven R, Eminoglu L, Calis A, et al. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 2791-5.
 - 102 Bai MX, Jiang ZM, Liu YW, Wang WT, Li DM, Wilmore DW. Effects of alanyl-glutamine on gut barrier function. *Nutrition* 1996 ; 12 : 793-6.
 - 103 Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition* 1990 ; 6 : 53-8.
 - 104 Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF, Ohara MM, Rice-Asaro M, Nyhan WL. Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber and glutamine enriched enteral formulas. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 690-6.
 - 105 Gennari R, Alexander JW. Arginine, glutamine, and dehydroepiandrosterone reverse the immunosuppressive effect of prednisone during gut-derived sepsis. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1207-14.
 - 106 Barber AE, Jones WG, Minei JP, Fahey TJ, Moldawer LL, Rayburn JL, et al. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet : Impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *J Parenter Enteral Nutr* 1990 ; 14 : 335-43.
 - 107 Spaeth G, Gortwald T, Haas W, Holmer M. Glutamine peptide does not improve gut barrier function and mucosal immunity in total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1993 ; 17 : 317-23.
 - 108 Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure : bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996 ; 20 : 411-7.
 - 109 Chen K, Okuma T, Okamura K, Torigoe Y, Miyauchi Y. Glutamine supplemented parenteral nutrition improves gut mucosa integrity and function in endotoxemic rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1994 ; 18 : 167-71.
 - 110 Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 821-8.
 - 111 Van der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993 ; 341 : 1363-5.
 - 112 Haskel Y, Xu D, Lu Q, Deitch EA. Bombesin protects against bacterial translocation induced by three commercially available liquid enteral diets : a prospective, randomized, multigroup trial. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 108-13.
 - 113 Nelson JL, Alexander JW, Gianotti L, Chalk CL, Pyles T. Influence of dietary fiber on microbial growth in vitro and bacterial translocation after burn injury in mice. *Nutrition* 1994 ; 10 : 32-6.
 - 114 Mao Y, Kasravi B, Nobaek S, Wang LQ, Adawi D, Roos G, et al. Pectin-supplemented enteral diet reduces the severity of methotrexate induced enterocolitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 558-67.
 - 115 Haskel Y, Xu D, Lu Q, Deitch EA. The modulatory role of gut hormones in elemental diet and intravenous total parenteral nutrition-induced bacterial translocation in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1994 ; 18 : 159-66.
 - 116 Ozaslan C, Turkcapar AG, Kesenci M, Karayalcin K, Yerdel MA, Bengisun S, et al. Effect of lactulose on bacterial translocation. *Eur J Surg* 1997 ; 163 : 463-7.
 - 117 Ozcelik MF, Eroglu C, Pekmezci S, Ozturk R, Paksoy M, Negizade M, et al. The role of lactulose in the prevention of bacterial translocation in surgical trauma. *Acta Chir Belg* 1996 ; 96 : 44-8.
 - 118 Bovee-Oudenhoven IM, Termont DS, Weerkamp AH, Faassen-Peters MA, Van der Meer R. Dietary calcium inhibits the intestinal colonization and translocation of *Salmonella* in rats. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 550-7.
 - 119 Bovee-Oudenhoven I, Van der Meer R. Protective effects of dietary lactulose and calcium phosphate against *Salmonella* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 222 suppl : 112-4.
 - 120 Bovee-Oudenhoven IM, Termont DS, Heidt PJ, Van der Meer R. Increasing the intestinal resistance of rats to the invasive pathogen *Salmonella* enteritidis : additive effects of dietary lactulose and calcium. *Gut* 1997 ; 40 : 497-504.
 - 121 Sorkine P, Szold O, Halpern P, Gutman M, Gremland M, Rudick V, et al. Gut decontamination reduces bowel ischemia-induced lung injury in rats. *Chest* 1997 ; 112 : 491-5.
 - 122 Yao YM, Lu LR, Yu Y, Liang HP, Chen JS, Shi ZG, et al. Influence of selective decontamination of the digestive tract on cell-mediated immune function and bacteria/endotoxin translocation in thermally injured rats. *J Trauma* 1997 ; 42 : 1073-9.
 - 123 Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. *Chest* 1994 ; 105 : 1221-9.
 - 124 Liberati A, Brazzi L, Torri V, Van Saene HKF, Langer M. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J* 1993 ; 307 : 525-32.
 - 125 D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients : systematic review of randomized controlled trials. *Brit Med J* 1998 ; 316 : 1275-85.
 - 126 Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of Gram-negative versus Gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis : result of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 811-6.

- 127 Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995 ; 222 : 57-65.
- 128 Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients : prospective, controlled trial. *J Trauma* 1997 ; 42 : 687-94.
- 129 Leslie KA, Behme R, Clift A, Martin S, Grant D, Duff JH. Synergistic effects of tumour necrosis factor and morphine on gut barrier function. *Can J Surg* 1994 ; 37 : 143-7.
- 130 Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. Allopurinol reduces bacterial translocation, intestinal mucosal lipid peroxidation, and neutrophil-derived myeloperoxidase activity in chronic portal hypertensive and common bile duct-ligated growing rats. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 422-8.
- 131 Schimpl G, Pabst M, Feierl G, Kuesz A, Özbey H, Takahashi S, et al. A tungsten supplemented diet attenuates bacterial translocation in chronic portal hypertensive and cholestatic rats : role of xanthine deshydrogenase and xanthine oxidase. *Gut* 1999 ; 45 : 904-10.
- 132 Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997 ; 29 : 187-94.
- 133 Rush BF, Sori AJ, Murphy AJ, et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock : the link between trauma and sepsis. *Ann Surg* 1988 ; 207 : 549-52.
- 134 Brooks S, May J, Sedman P, Tring I, Johnstone D, Mitchell C, et al. Translocation of enteric bacteria in humans. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 901-2.