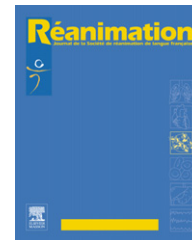




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique

Mitochondrial dysfunction in sepsis

R. Nevière

Département de physiologie, faculté de médecine de Lille, EA 2689, université de Lille-2, 1, place de Verdun, Lille cedex 59045, France

Disponible sur Internet le 21 février 2008

MOTS CLÉS

Mitochondrie ;
Respiration
cellulaire ;
Sepsis ;
Endotoxine ;
Monoxyde d'azote

KEYWORDS

Mitochondria;
Cellular respiration;
Sepsis;
Endotoxin;
Nitrogen monoxide

Résumé Les mitochondries jouent un rôle dans la synthèse d'énergie, la synthèse d'hormones stéroïdes et de l'hème, la thermogenèse, l'homéostasie calcique, la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'apoptose. Au cours du sepsis, de nombreuses observations ont permis de proposer le concept d'un défaut d'utilisation de l'oxygène par les mitochondries ou « cytopathie hypoxique » comme responsable de la défaillance d'organes et le décès des patients septiques. L'ultrastructure et le fonctionnement des mitochondries sont perturbés dans de nombreux modèles de sepsis. L'activité des enzymes (pyruvate déshydrogénase) qui permet l'entrée des substrats réduits dans la chaîne et du cycle de Krebs (aconitase) est diminuée. Les études de respiration sur mitochondries septiques montrent une diminution du stade 3 (respiration en présence de substrats réduits et d'ADP) associée ou non à une augmentation de stade 4 (en présence de substrats réduits mais sans ADP). La présence d'une augmentation de stade 4 de la respiration est en faveur de l'existence d'un découplage. Ce dysfonctionnement de la respiration s'accompagne d'une réduction du contenu en complexes et par une altération de balance autophagie—biogenèse mitochondriale.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Mitochondria are involved in many cellular functions including ATP production, steroids and heme synthesis, thermogenesis, calcium handling, ROS production and apoptosis. During sepsis, mitochondria may be unable to adequately use oxygen and such cytopathic hypoxia may participate to organ failure and death. Mitochondrial morphological abnormalities and dysfunction have been reported in many studies. Sepsis induces reductions in the activities of enzymes such as pyruvate dehydrogenase (which allows pyruvate transfert) and aconitase (Krebs cycle). Stage 3 respiration (with ADP) of mitochondria is reduced while stage 4 (without ADP) is typically increased suggesting uncoupling. Mitochondrial dysfunction

Adresse e-mail : rneviere@univ-lille2.fr.

is also associated with reductions in respiratory complex content, which has been related to major alteration in the mitochondrial autophagy–biogenesis balance.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Généralités

La mitochondrie est un organite intracellulaire à double membrane qui intervient dans la production énergétique de la cellule et qui possède son propre génome. Les cellules nucléées eucaryotes possèdent entre 500 et 2000 mitochondries. Leur nombre est très variable en fonction du type cellulaire. Selon les théories récentes, la cellule eucaryote proviendrait de la fusion d'une archéobactérie (hôte) anaérobie avec une protéobactérie (symbiote), ancêtre de la mitochondrie. Au cours de l'évolution, cette protéobactérie a transmis l'essentiel de ses gènes à la cellule hôte. À présent, la mitochondrie dépend de l'hôte qui fournit les substrats et les protéines nécessaires à sa survie et la mitochondrie fournit l'ATP nécessaire à la cellule.

Le métabolisme oxydatif

Les mitochondries ont des fonctions multiples qui dépendent du type cellulaire considéré (Fig. 1). La particularité de la mitochondrie est de pouvoir convertir une partie de l'énergie des oxydations en une forme chimique: l'ATP. Schématiquement, trois étapes importantes sont nécessaires à cette conversion :

- formation d'acétyl-CoA à partir de la dégradation des glucides et des lipides ;
- intégration de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs ;
- couplage du cycle de Krebs à la chaîne respiratoire et synthèse d'ATP.

À quoi sert la mitochondrie ?

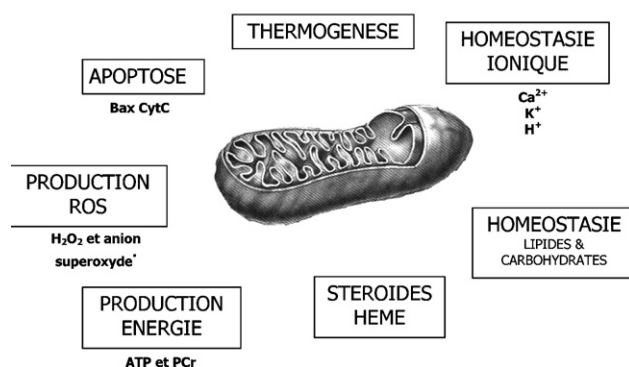


Figure 1 Les mitochondries ont des fonctions multiples qui dépendent du type cellulaire considéré. Elles jouent un rôle dans la synthèse d'énergie (ATP et phosphocréatine PCr), la synthèse d'hormones stéroïdes et de l'hème, l'homéostasie calcique, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'apoptose. Enfin, la thermogenèse est une fonction mitochondriale essentielle du tissu graisseux brun.

Dans le cytosol, la glycolyse transforme une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate et fournit 2ATP, 2NADH. Chaque molécule de pyruvate transformée en acétyl-CoA fournit 1NADH. Deux tours de cycle de Krebs permis par les deux molécules de pyruvate disponibles fournissent 6NADH, 2FADH₂ et 2ATP. Le CO₂ produit est un « déchet » du cycle de Krebs. Au total, l'oxydation d'une molécule de glucose permet la production de 4ATP, 10NADH et 2FADH₂. Dans la matrice mitochondriale, l'acyl-CoA d'un acide gras saturé est dégradé par la β-oxydation et à chaque cycle il y a formation d'un acétyl-CoA plus court de deux carbones, d'un acétyl-CoA, d'un FADH₂ et d'un NADH (Fig. 2).

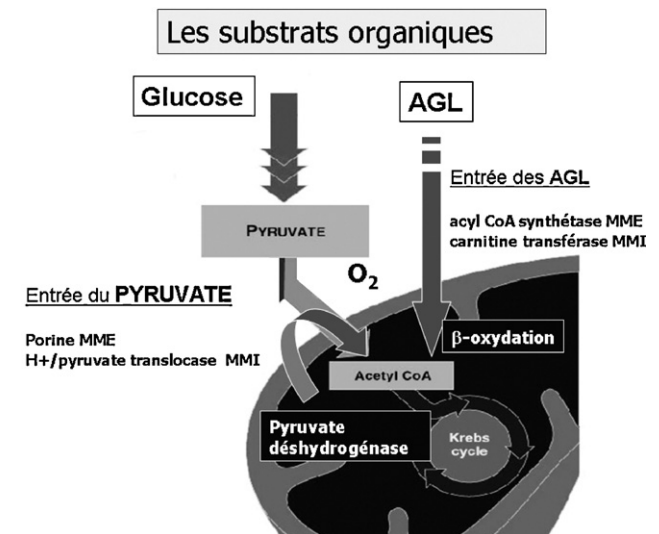


Figure 2 Après avoir traversé la membrane plasmique (présence d'un transporteur GLUT4), le glucose entre dans la voie de la glycolyse et la dernière étape (essentiellement cytosolique) conduit à la formation de pyruvate. Le pyruvate traverse la membrane externe de la mitochondrie (MME) par des pores non spécifiques (VDAC) puis la membrane interne (MMI) par un transporteur spécifique (H⁺/pyruvate translocase). Dans la matrice, il est converti en acétyl-CoA par une enzyme, la pyruvate déshydrogénase.

Les acides gras (AGL) peuvent traverser la membrane plasmique en présence d'un transporteur FAT/CD36. Les acides gras sont transformés en acyl-CoA dans le cytosol par l'acyl-CoA synthétase. L'acyl-CoA entre dans la mitochondrie grâce à un système complexe comprenant le pore VDAC, la carnitine-palmitoyltransférase I et II, et la translocase CACT (carnitine/acylcarnitine translocase). L'acyl-CoA d'un acide gras saturé est ensuite dégradé par la β oxydation et à chaque cycle il y a formation d'un acyl-CoA plus court de deux carbones, d'un acétyl-CoA, d'un FADH₂ et d'un NADH.

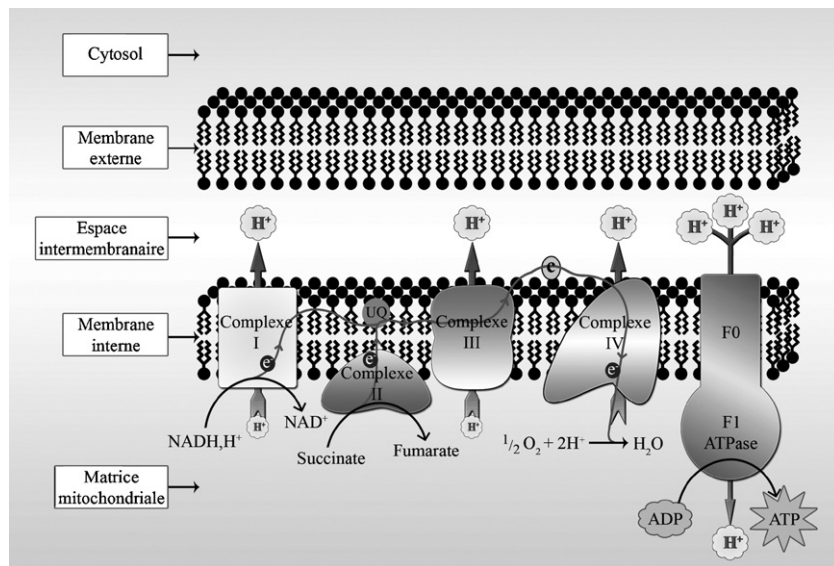


Figure 3 La chaîne respiratoire est composée de cinq complexes (I : NADH-ubiquinone (UQ) réductase, II : succinate-UQ réductase, III : UQH₂-cytochrome c réductase, IV : cytochrome oxydase, V : ATP synthase) et de deux groupements redox mobiles (UQ et cytochrome c). L'ATP synthase est formée de deux sous-unités, le canal F₀ et la tête F₁. L'énergie contenue dans les coenzymes réduits, NADH, H⁺ et FADH₂, est utilisée pour pomper des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire mitochondrial. Ce transport actif de protons génère un gradient électrochimique. Ce gradient est utilisé pour réaliser un couplage osmochimique : le transport des protons à travers l'ATP synthase fournit l'énergie nécessaire à la phosphorylation de l'ADP en ATP.

La chaîne respiratoire est constituée d'une suite de réactions d'oxydoréduction associant l'oxydation du NADH et du FADH₂ à la réduction de l'oxygène et formation d'eau. Elle est composée de quatre complexes hétéropolymériques localisés dans la membrane interne mitochondriale et chacun de ces complexes est constitué de plusieurs sous-unités protéiques (Fig. 3). Chaque complexe de la chaîne respiratoire a une plus grande affinité pour les électrons que son prédécesseur. Dans la chaîne respiratoire, les potentiels d'oxydoréduction des composants ont été mesurés, ce qui permet de comprendre que les électrons vont se déplacer du NADH (potentiel d'oxydoréduction : -320 mV) vers l'oxygène (potentiel d'oxydoréduction : +816 mV). Le transfert des électrons est couplé à des modifications allostériques des protéines des complexes I, III et IV associées à l'expulsion de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Ce mouvement de protons a deux conséquences majeures :

- création d'un gradient de pH (ΔpH) à travers la membrane mitochondriale interne avec une concentration matricielle de protons plus faible que celle de l'espace intermembranaire ;
- génération d'un potentiel de membrane ($\Delta\Psi$) à travers la membrane mitochondriale interne, de -180 mV environ. L'énergie emmagasinée dans le gradient électrochimique de protons est utilisée pour assurer la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'ATP-synthase (complexe V ou (F₁-F₀)ATPase) (Fig. 2).

Régulation du destin cellulaire et oxygen sensing

Apoptose

La mitochondrie occupe aussi une place centrale dans le processus de mort cellulaire par apoptose. La voie mitochondriale de l'apoptose est déclenchée par différents facteurs tels que le calcium, les ROS et les céramides. Une étape critique de ce processus est la libération du cytochrome c depuis l'espace intermembranaire vers le cytosol. Plusieurs mécanismes, parmi lesquels l'ouverture du pore de transition de perméabilité ou la perméabilisation de la membrane externe par les membres proapoptotiques de la famille Bcl-2, peuvent conduire à cette fuite de cytochrome c qui déclenche la partie effectrice de la cascade apoptotique [1]. La transition de perméabilité pourrait être due à l'ouverture d'un canal non spécifique, le pore de transition de perméabilité (PTP) [2]. Ce canal, normalement fermé, s'ouvre en présence d'une augmentation de la concentration matricielle de calcium ou de phosphate inorganique, d'un stress oxydatif. En revanche, le pore est inhibé par la cyclosporine A, le magnésium et un pH acide inférieur à 7. L'ouverture du PTP est à l'origine à la fois du processus d'apoptose mais aussi de nécrose.

Réponse à l'hypoxie et oxygen sensing

Le principal régulateur des réponses à l'hypoxie est un facteur de transcription nommé *hypoxia-inducible factor*

(HIF) [3]. HIF est un hétéro dimère composé d'une sous-unité α (HIF- α est contrôlée par l'oxygène) et β (HIF- β). La sous-unité α , en situation de normoxie est exprimée et traduite en permanence mais rapidement dégradée par le système ubiquitine-protéasome. En revanche, en situation d'hypoxie, HIF- α n'est plus détruit et peut migrer vers le noyau et se fixer sur une séquence ADN consensus nommée *hypoxia response element* (HRE). Des travaux récents proposent que la chaîne de transfert électronique mitochondriale est un « O₂ sensor » en produisant des ROS en réponse à l'hypoxie [4,5].

HIF- α intervient dans la régulation de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans l'homéostasie cellulaire [3]. En réponse à l'hypoxie, HIF-1 se fixe à la région régulatrice du gène VEGF et induit sa transcription et initie son expression. La prolifération de cellules endothéliales permet la génération de néovaisseaux et une oxygénation tissulaire accrue. HIF- α intervient dans l'expression de facteurs vasodilatateurs tels que la NOS inductible et d'autres facteurs qui augmentent la disponibilité de l'oxygène dans les tissus comme l'érythropoïétine (EPO). Enfin, HIF- α est impliqué dans l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines de transport du glucose (GLUT) et des systèmes enzymatiques de la glycolyse anaérobie qui convertissent le glucose en pyruvate et le pyruvate en lactate (lactate déshydrogénase A). HIF- α induit l'expression de la pyruvate déshydrogénase PDH kinase qui inactive l'enzyme pyruvate déshydrogénase PDH, responsable de la transformation du pyruvate en acétyl-CoA [6]. HIF- α intervient également dans la biogenèse mitochondriale et dans la régulation de l'expression des sous-unités de la cytochrome c oxydase en remplaçant la forme COX4-1 en COX4-2 plus efficace à accepter l'oxygène en conditions d'hypoxie. Ainsi, HIF- α favorise l'utilisation de la glycolyse et inhibe le cycle de Krebs [3].

Dysfonctionnement mitochondriale et sepsis

La connaissance de la physiopathologie du sepsis a réalisé des progrès considérables au cours des 30 dernières années [7]. La restauration d'une délivrance tissulaire en oxygène adéquate aux besoins métaboliques a permis une amélioration de la prise en charge des patients en choc septique. Cependant, l'échec des études visant à améliorer le pronostic des patients septiques en augmentant la délivrance systémique en oxygène a relancé l'intérêt des cliniciens pour la notion que l'oxygène pouvait également être mal utilisé par la cellule [8,9].

La possibilité qu'un dysfonctionnement mitochondrial soit impliqué dans la physiopathologie du sepsis apparaît dans la littérature dès les années 1970. Par exemple, les travaux de W. Schumer montrent que, in vivo injecté chez le rat (18 heures) et in vitro ajouté dans le milieu (40 minutes) de mitochondries de biopsie hépatique chez l'homme sain, le lipopolysaccharide (LPS) induit une diminution de la respiration mitochondriale, un effet de découplage de la chaîne respiratoire et des anomalies ultrastructurales [10].

Vers le milieu des années 1990, le groupe de M. Fink montre chez le porc que l'injection de LPS induit une acidose métabolique de la muqueuse intestinale en dehors de toute diminution de perfusion muqueuse [11]. Dans ce

modèle, l'acidose de la muqueuse s'accompagne d'une élévation de la pression partielle en oxygène tissulaire, pouvant être interprété comme une impossibilité de la cellule intestinale à utiliser l'oxygène disponible. Ces observations ont permis de proposer le concept d'un défaut d'utilisation de l'oxygène par les mitochondries ou « cytopathie hypoxique » comme responsable de la défaillance d'organes et le décès des patients septiques [12].

Données ultrastructurales

Les données ultrastructurales mitochondriales disponibles dans la littérature indiquent de façon assez constante la présence d'anomalies telles qu'une perte d'intégrité des membranes internes et externes, un gonflement mitochondriale (*swelling*), une raréfaction des crêtes et des modifications du volume de la matrice [13]. Dans un travail récent, les auteurs soulignent que le nombre de mitochondries observées en microscopie électronique est diminué de près de 13% par rapport à un groupe témoin. Les auteurs mettent également en évidence des éléments structuraux en faveur du phénomène d'autophagie mitochondriale. Cette autophagie est caractérisée par la présence de mitochondries altérées incluses dans des vacuoles de digestion [14].

Limitation de l'entrée des substrats dans la mitochondrie et du cycle de Krebs

Après son entrée dans la matrice mitochondriale, le pyruvate est converti en acétyl-CoA par une enzyme, le pyruvate déshydrogénase. Il existe plusieurs travaux démontrant que l'activité de cette enzyme peut être réduite au cours du sepsis expérimental et clinique [15,16]. L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase est liée à l'activation au cours du sepsis de la pyruvate déshydrogénase kinase (PDH kinase) [16].

Il y a peu de travaux étudiant les effets du sepsis sur l'activité des enzymes du cycle de Krebs. Le groupe de Hotchkiss en 1991 ne retrouve pas de modifications dans les quantités des produits intermédiaires générés par le cycle de Krebs [17]. Les enzymes aconitase et alpha-cétoglutarate déshydrogénase sont particulièrement sensibles au stress oxydant qui peut inhiber leur activité. L'aconitase convertit le citrate en isocitrate et l'alpha-cétoglutarate déshydrogénase convertit l'alpha-cétoglutarate en succinyl CoA. L'injection de LPS réduit de 25% l'activité de l'aconitase sans modifier celle de la déshydrogénase [18].

Études fonctionnelles mitochondriales

Dès le milieu des années 1990, de nombreuses études expérimentales sont réalisées pour actualiser et (re)définir les éléments de la dysfonction mitochondriale septique [7,13]. Ces études ont généré des résultats variables et parfois contradictoires. Plusieurs facteurs tels que la provenance tissulaire des mitochondries, le type de modèle (endotoxine, bactéries vivantes, sepsis) et surtout le moment de l'étude mitochondriale par rapport à l'induction de l'agression déterminent les résultats obtenus. Le type de préparation peut également modifier les résultats de respi-

ration mitochondriale. En effet, les fractions enrichies en mitochondries sont obtenues grâce à des centrifugations successives qui sélectionnent une population particulière. Des comparaisons faites dans un même modèle de sepsis montrent que la respiration n'est pas modifiée sur mitochondries isolées alors qu'elle est diminuée sur cellules perméabilisées [19]. Ces travaux indiquent que les procédures de préparation de mitochondries peuvent sélectionner une population particulièrement résistante et fonctionnellement normale.

Malgré les limitations méthodologiques discutées, les études montrent, soit une augmentation de la respiration mitochondriale, soit une absence de modification, soit une diminution de la respiration (avec ou sans stimulation initiale de la respiration) [7,13]. La majorité des observations est cependant en faveur de perturbations à type de diminution de la respiration et d'un degré variable de découplage entre le transfert électronique et la synthèse d'ATP. Les études en oxygraphie sur mitochondries septiques montrent une diminution du stade 3 (respiration en présence de substrats réduits et d'ADP) associée ou non à une augmentation de stade 4 (en présence de substrats réduits mais sans ADP). La présence d'une augmentation de stade 4 de la respiration est en faveur de l'existence d'un découplage. Le stade 4 représente la consommation d'oxygène non associée à la production d'ATP et dépensée pour maintenir une différence de potentiel membranaire.

Dans un travail où la gravité du syndrome septique était codifiée, l'équipe de M. Singer montre que la diminution d'activité des complexes est corrélée au degré de gravité clinique [20,21]. Dans les travaux de ce groupe, l'activité du complexe I apparaît particulièrement sensible aux effets du sepsis et sa réduction d'activité peut correspondre aux effets inhibiteurs du monoxyde d'azote (NO). En effet, le NO et plus spécifiquement les phénomènes de nitrosylation et de nitration ont des actions inhibitrices sur la chaîne respiratoire.

Chez les patients septiques, il semble que la gravité du syndrome septique soit inversement corrélée à la prise d'oxygène (VO_2 en millilitre par minute par kilogramme) [22]. À l'échelon de la mitochondrie, la plus complète série clinique concerne un groupe de 28 patients septiques étudié en comparaison à un groupe de patients témoins (chirurgie orthopédique) [20]. Les biopsies ont été réalisées au niveau d'un muscle squelettique vaste latéral permettant une étude de l'activité des complexes I à IV, des concentrations d'ATP, des taux de nitrite/nitrate et des concentrations de glutathion réduit [20]. Les résultats montrent dans le groupe de patients en choc septique, une diminution des concentrations d'ATP, une diminution de l'activité des complexes I et IV et un effondrement des capacités antioxydantes (diminution du glutathion réduit). Des données complémentaires et comparables sont disponibles dans une courte série de dix patients présentant un syndrome de défaillance multiviscérale développé à distance de l'épisode de choc septique [23]. Les anomalies de la fonction mitochondriale (dissipation de potentiel de membrane mitochondriale) ont également été décrites sur les cellules mononucléées sanguines de patients septiques [24]. Les cellules mononucléées de patients septiques ont une plus grande capacité de consommation d'oxygène en présence d'ADP que les cellules de patients témoins

[25]. Le pouvoir d'inhibition de la respiration cellulaire du sérum de patients en choc septique a également été suggéré sur cellules endothéliales humaines (HUVEC) [26].

De l'inhibition des complexes à la dissipation du potentiel de membrane et l'apoptose

Le NO est un agent oxydant très puissant et participe activement à l'atteinte mitochondriale septique. Le NO interagit directement avec la chaîne respiratoire en inhibant de façon puissante sélective et réversible du complexe cytochrome oxydase par compétition avec l'oxygène. Le NO inhibe le complexe IV (cytochrome oxydase) de deux façons différentes en modifiant le site de fixation de l'oxygène sur les deux métaux, le fer de l'hème a3 et le cuivre CuB. Les espèces comme le peroxy-nitrite ($ONOO^-$) ont des effets inhibiteurs plus faibles, non sélectifs mais irréversibles au niveau des complexes I, II et III. Le complexe I peut être inhibé par des phénomènes de S-nitrosation (addition de NO^+ sur un groupement thiol) et de nitration (addition de NO_2^+ sur un résidu tyrosine) [27].

L'inhibition compétitive avec l'oxygène du complexe cytochrome oxydase par le NO a des conséquences physiologiques et physiopathologiques importantes. D'abord, la modulation de la respiration mitochondriale par le NO augmente le K_m de la cytochrome oxydase pour l'oxygène, ce qui est peut être intégré par la cellule comme un degré d'hypoxie dans des conditions de concentrations d'oxygène normales. Les conséquences de ce phénomène sont une disponibilité de l'oxygène accrue pour des processus biologiques non mitochondriaux telles que la mise en jeu de programme de protection cellulaire (stabilisation de HIF-1 α par exemple) [28].

La réponse physiologique (Fig. 4) à une inhibition transitoire des complexes de la chaîne respiratoire par le NO est une réduction du transfert d'électrons et le potentiel de membrane mitochondriale qui placent la chaîne dans un état de réduction plus élevé. La chute de potentiel permet de fermer la conductance des protons (fuite

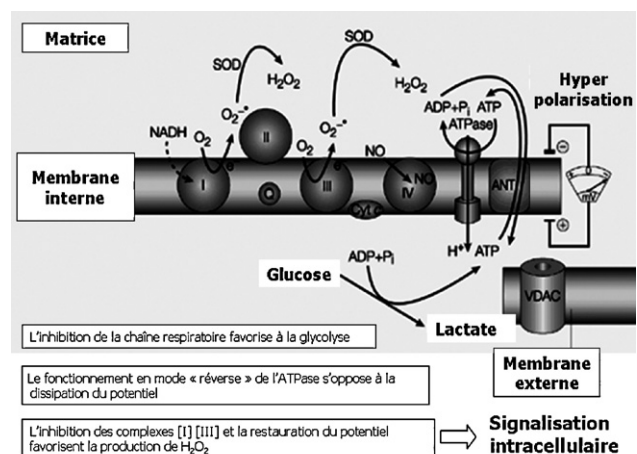


Figure 4 Effets d'une inhibition du complexe IV par le NO sur le transfert d'électrons et le potentiel de membrane mitochondrial.

de protons physiologiquement présente à travers la membrane interne) et stimule le fonctionnement de la FOF1 ATPase en mode «reverse», ce qui rétablit le gradient de protons. En mode «reverse», la FOF1 ATPase hydrolyse de l'ATP et expulse des protons dans l'espace intermembranaire et produit dans certaines cellules un phénomène d'hyperpolarisation. L'inhibition de la chaîne respiratoire induit une stimulation de la glycolyse cytosolique qui permet la production l'ATP nécessaire au fonctionnement en mode reverse de la FOF1 ATPase. L'hyperpolarisation et l'état de réduction élevé la chaîne respiratoire favorisent la production d'anions superoxyde qui seront convertis en H₂O₂. La persistance de l'inhibition des complexes et de la production de ROS en présence d'une augmentation de NO aboutissent à une effondrement des systèmes antioxydants (glutathion réduit). Dans ce contexte, l'ouverture du pore de transition est facilitée avec dissipation du potentiel de membrane, trouble de perméabilité, libération de facteurs proapoptotiques et la mort cellulaire par apoptose ou nécrose [28,29]. Le rôle bénéfique de l'inhibition du pore de transition de perméabilité mitochondrial (cyclosporine A, surexpression de la protéine antiapoptotique Bcl-2) sur le fonctionnement mitochondrial et le pronostic a été illustré dans des modèles de sepsis induit par le LPS ou une péritonite [30].

Contenu en mitochondries et mitochondrio-génèse

Dès les années 1980, une réduction quantitative des complexes de la chaîne respiratoire est décrite dans le sepsis. La mesure de l'activité citrate synthase, témoin du contenu en mitochondries de l'échantillon, est diminuée dans certains travaux expérimentaux et cliniques [23]. Dans un modèle d'injection de LPS, le groupe de Supinski retrouve une diminution de l'expression protéique de plusieurs sous-unités des complexes I, III et IV ainsi que de la FOF1 ATPase [31,32]. L'utilisation de techniques de biologie moléculaire montre une réduction de la transcription des gènes correspondants.

Le contenu mitochondrial est contrôlé par la biogenèse mitochondriale, une réponse qui dépend de facteurs physiologiques ou pathologiques tels que l'exercice, le froid ou le stress oxydant. Des facteurs nucléaires tel que le peroxisome *proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α* (PGC-1 α) mettent en jeu un programme génétique nucléaire et mitochondrial. Le PGC-1 α permet l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme oxydatif (enzymes du cycle de Krebs) et l'expression des facteurs transcriptionnels *nuclear respiratory factors* (NRF1 et NRF2) qui eux-mêmes stimulent l'expression de gènes qui codent pour les protéines de la chaîne respiratoire et impliqués dans la réplication de l'ADN mitochondrial.

Le groupe de Piantadosi retrouve dans les six à 24 heures après injection de LPS, une diminution d'expression de protéines de la chaîne mitochondriale (complexes I et IV) et du nombre de copies d'ADN mitochondrial [33]. Le stress oxydant lié à l'injection de LPS altère le nombre de copies d'ADN mitochondrial et stimule le programme de biogenèse mitochondriale. Dans un modèle de sepsis par péritonite, le même groupe démontre que la biogenèse mitochondriale

permet d'améliorer la capacité métabolique mitochondriale et serait un élément de bon pronostic [34].

Conclusion

Aujourd'hui, l'hypothèse d'une atteinte mitochondriale au cours du sepsis est établie par de nombreuses données expérimentales et cliniques. Cependant, le rôle du dysfonctionnement mitochondrial dans le syndrome de défaillance multiviscérale et le pronostic du choc septique reste à démontrer. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les phénomènes d'apoptose et de biogenèse mitochondriale est probablement un élément important dans la mise au point de stratégies thérapeutiques innovantes du choc septique.

Références

- [1] Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 2004;305:626–9.
- [2] Bernardi P, Krauskopf A, Basso E, Petronilli V, Blachly-Dyson E, Di Lisa F, et al. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 2006;273:2077–99.
- [3] Taylor CT. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway. *Biochem J* 2008;409:19–26.
- [4] Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol* 2006;91:807–19.
- [5] Waypa GB, Schumacker PT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: redox events in oxygen sensing. *J Appl Physiol* 2005;98:404–14.
- [6] Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J* 2007;405:1–9.
- [7] Singer M, Brealey D. Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Biochem Soc Symp* 1999;66:149–66.
- [8] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717–22.
- [9] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025–32.
- [10] Schurer W, Das Gupta TK, Moss GS, Nyhus LM. Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann Surg* 1970;171:875–82.
- [11] VanderMeer 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.
- [12] Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491–9.
- [13] Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007;35:S441–8.
- [14] Watts JA, Kline JA, Thornton LR, Grattan RM, Brar SS. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:141–50.
- [15] Honzik T, Wenchich L, Bohm M, Hansikova H, Pejznochova M, Zapadlo M, et al. Activities of respiratory chain complexes and pyruvate dehydrogenase in isolated muscle mitochondria in premature neonates. *Early Hum Dev* 2007.
- [16] Vary TC, Hazen S. Sepsis alters pyruvate dehydrogenase kinase activity in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1999;198:113–8.
- [17] Hotchkiss RS, Song SK, Neil JJ, Chen RD, Manchester JK, Karl IE, et al. Sepsis does not impair tricarboxylic acid cycle in the heart. *Am J Physiol* 1991;260:C50–7.

- [18] Mason KE, Stofan DA. Endotoxin challenge reduces aconitase activity in myocardial tissue. *Arch Biochem Biophys* 2008;469:151–6.
- [19] Kantrow SP, Taylor DE, Carraway MS, Piantadosi CA. Oxidative metabolism in rat hepatocytes and mitochondria during sepsis. *Arch Biochem Biophys* 1997;345:278–88.
- [20] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219–23.
- [21] Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R491–7.
- [22] Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y, Kikuta K, Kukita I, Hamaguchi M, et al. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2133–6.
- [23] Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K, Hultenby K, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E1044–50.
- [24] Adrie C, Bachelet M, Vayssier-Taussat M, Russo-Marie F, Bouchaert I, Adib-Conquy M, et al. Mitochondrial membrane potential and apoptosis peripheral blood monocytes in severe human sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:389–95.
- [25] Belikova I, Lukaszewicz AC, Faivre V, Damoiseil C, Singer M, Payen D. Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:2702–8.
- [26] Boulos M, Astiz ME, Barua RS, Osman M. Impaired mitochondrial function induced by serum from septic shock patients is attenuated by inhibition of nitric oxide synthase and poly(ADP-ribose) synthase. *Crit Care Med* 2003;31:353–8.
- [27] Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart. *Cardiovasc Res* 2007;75:283–90.
- [28] Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:214–20.
- [29] Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2524–31.
- [30] Larche J, Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Marchetti P, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:377–85.
- [31] Callahan LA, Supinski GS. Sepsis induces diaphragm electron transport chain dysfunction and protein depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:861–8.
- [32] Callahan LA, Supinski GS. Downregulation of diaphragm electron transport chain and glycolytic enzyme gene expression in sepsis. *J Appl Physiol* 2005;99:1120–6.
- [33] Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway M, Tatro L, Piantadosi CA. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;64:279–88.
- [34] Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:768–77.