



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Le sepsis, réponse adaptée ou non à l'infection ?

Sepsis, adaptive or maladaptive response to infection?

P. Damas

Service de soins intensifs généraux, CHU de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

Disponible sur Internet le 3 avril 2009

MOTS CLÉS

Sepsis ;
Choc septique ;
Inflammation ;
Facteurs de virulence

KEYWORDS

Sepsis;
Septic shock;
Inflammation;
Virulence factors

Résumé Une réaction inflammatoire excessive, en réponse à une infection, provoque le sepsis et ses formes les plus graves, le sepsis sévère et le choc septique. C'est la compréhension acceptée jusqu'il y a peu et étayée par des expériences menées chez l'animal. Or l'excès inflammatoire n'est pas retrouvé en pathologie humaine. La compartimentalisation de la réponse de l'hôte favorise au contraire un climat anti-inflammatoire systémique. Les situations cliniques sont en fait complexes: d'une part, les facteurs de virulence des microorganismes peuvent léser directement les tissus, dévier les mécanismes de défense ou détourner les mécanismes de contrôle, perturbant le jeu normal des médiateurs endogènes. D'autre part, les chocs septiques se rencontrent le plus souvent chez des patients ayant déjà des défaillances organiques ou fonctionnelles préalables à l'infection qui les agressent. La vulnérabilité des patients s'en trouve d'autant accrue. Stimuler les mécanismes de défense plutôt que réduire la réaction inflammatoire pourrait devenir une option préférentielle.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Sepsis, severe sepsis and septic shock were thought to be provoked by an overwhelming inflammation in response to an infectious process. This was documented in several animal studies. However, in human sepsis, excess of inflammation is hard to be observed. Compartmentalization of the host response rather favors a systemic anti-inflammatory climate. Clinical situations are complex: on one hand, virulence factors of microorganisms can directly harm the host tissues, divert the defence mechanisms or distract the control mechanisms of the host, preventing the normal interaction of endogenous mediators. On the other hand, septic shock mostly occurs in patients experiencing previous organic or functional vital failures before the development of infection. The vulnerability of the patient appears therefore to be a key point in the severity of the disease. Enhancing the host defence mechanisms rather than inhibiting the inflammatory reaction may become a preferential option.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Longtemps, l'infection a été attribuée à la virulence de certains microorganismes et/ou à la déficience des défenses de l'hôte. Un hôte vigoureux ne pouvait se faire surprendre que par des pathogènes virulents, alors qu'un patient affaibli

Adresse e-mail : pdamas@chu.ulg.ac.be.

se laissait envahir par des germes peu agressifs et dits opportunistes. Il est donc compréhensible que peu après la découverte des bactéries comme responsables des maladies infectieuses, les facteurs de virulence de ces bactéries aient été activement recherchés. Parmi ceux-ci, l'endotoxine, lipopolysaccharide de la membrane externe des bacilles à Gram négatif, a été tout particulièrement étudiée puisque son injection chez l'animal reproduisait tous les signes de ce qui est appelé actuellement le sepsis, à savoir la fièvre, la tachycardie, la tachypnée, l'hypotension, la leucocytose précédée de leucopénie [1]. À dose suffisante, cette endotoxine se révèle létale.

Pourtant, certaines souris se montrent résistantes à l'action de cette endotoxine, et il est tout à fait remarquable que chez la souche de souris C3H/HeJ, une mutation dans le gène codant pour le récepteur Toll-like de type 4 qui reconnaît normalement l'endotoxine prévient la formation de cytokines pro-inflammatoires et le développement d'un état de choc [2]. Lorsque Tracey et al. [3] rapportent en 1985 et 1987 que des anticorps tournés contre le TNF alpha, un médiateur inflammatoire endogène, protègent la souris d'une dose létale d'endotoxine ou le babouin d'une dose létale d'*Escherichia coli* et que, en 1988, Girardin et al. [4] lient la mortalité des méningocoques à la présence de taux élevés de ce même TNF alpha dans le sang des sujets infectés, la cause semble entendue et un nouveau paradigme s'impose : c'est la réaction de l'hôte qui détermine la gravité des infections. Les facteurs de virulence des bactéries disparaissent derrière la responsabilité de la réaction inflammatoire qui est jugée exacerbée dans les états septiques graves. Ainsi Bone et al. [5], en 1997, précisaient l'hypothèse du sepsis : il s'agit d'une maladie caractérisée par une réponse systémique médiée par des cytokines provenant de macrophages qui atteignent des organes distants du foyer initial ; le sepsis est une réaction inflammatoire généralisée entreprenant ces organes. Cette exacerbation doit être maîtrisée et toute une série d'études tendant à freiner ou à réduire la réaction inflammatoire a été publiée, d'autres sont en cours. Une question cependant demeure : comment juger de l'inadéquation de la réaction inflammatoire ? Peut-on être assuré que, dans les états septiques les plus graves, la réaction inflammatoire soit disproportionnée ? Il n'est pas inutile de refaire l'état de la question.

Les cytokines pro-inflammatoires

Le sepsis chez l'homme

Le TNF alpha n'est pas le seul médiateur impliqué dans le choc septique puisqu'on a parlé d'« orage cytokinique » auquel participent bien d'autres cytokines [6]. Le TNF alpha cependant occupe une place centrale. On le retrouve dans le sang de l'animal soumis à un choc septique à des concentrations extrêmes de l'ordre de dizaines de ng/ml ; injecté chez l'animal, il reproduit les signes du choc septique ; sa formation et sa libération par des cellules compétentes lors de stimulation adéquate est bien documentée ; l'animal incapable d'en produire est résistant à l'action de l'endotoxine ; des anticorps anti TNF protègent l'animal d'une bactériémie autrement létale [2,3,7].

Chez l'homme, cependant, sa mise en évidence est beaucoup moins spectaculaire. Les taux de TNF alpha retrouvés dans le sang lors de sepsis sévère et de choc septique dépassent rarement quelques centaines de pg/ml, alors que chez l'animal les valeurs sont dix à 100 fois plus élevées. Chez une proportion non négligeable de patients, il est même parfois indétectable [8]. Il faut en outre noter que les taux les plus élevés rencontrés chez les patients sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez des volontaires sains recevant des injections d'endotoxine leur provoquant un fébricule passager, une activation leucocytaire et quelques stigmates d'activation de la coagulation sans détérioration de fonction vitale [9].

La méningococcie est une pathologie particulière considérée comme une de celles où des valeurs extrêmement élevées de TNF alpha peuvent être mis en évidence. En fait, les données rapportées par Waage et al. [10] ou Girardin et al. [4] ne retrouvent des taux dépassant 1 ng/ml que chez quelques rares patients : un sur dix par Waage et deux sur 38 par Girardin. La même faible proportion de patients avec des valeurs de TNF au-dessus de 1000 pg/ml peut être retrouvée par d'autres auteurs dans des états septiques d'origine diverse [11]. Par ailleurs, quand on mesure un ensemble de cytokines et leurs inhibiteurs endogènes, on retrouve en même temps ces derniers également à des taux élevés pouvant être en relation avec la gravité de la situation. Plusieurs auteurs ont plutôt observé la prépondérance des antagonistes endogènes (récepteurs solubles du TNF, antagoniste des récepteurs de l'interleukine (IL)1, cytokine anti-inflammatoire comme IL10) sur les cytokines pro-inflammatoires et cela, dès le début des prélèvements [12]. Récemment, une large étude multicentrique a tenté de documenter le type de réponse inflammatoire présentée par 1886 patients atteints de pneumonie communautaire, en dosant dès l'admission et pour plusieurs jours, le TNF alpha, l'IL6 et l'IL10. Ces cytokines ont été détectées chez 82 % des patients, les taux les plus élevés tant du TNF que de l'IL10 étant corrélés avec la gravité et la mortalité. Cependant, il existait un chevauchement considérable des valeurs entre patients avec et sans sepsis sévère et on ne pouvait pas documenter de prédominance pro-inflammatoire dans le groupe le plus grave [13].

Cependant, comme le signalent Remick et Ward [14], toutes les données recueillies en clinique humaine indiquent bien que des cytokines pro-inflammatoires sont présentes et notamment le TNF alpha, mais il n'est pas clair du tout que les taux rencontrés puissent causer des lésions cellulaires, des dommages organiques ou être responsable du décès.

Les études antimédiateurs

Pour en avoir le cœur net, et pour juger clairement de l'inadéquation de la réaction inflammatoire qui serait excessive, on ne peut se baser que sur l'effet d'antagonistes. Si chez l'animal les anticorps anti TNF se révèlent protecteurs, chez l'homme, les résultats sont opposés. On connaît le désappointement apporté par les grandes études multicentriques Intersept [15], Norasept [16], recourant à un anticorps monoclonal de souris anti TNF : pas de différence dans l'évolution des patients bénéficiant de ces anticorps alors qu'ils souffraient au moins de sepsis sévère

par rapport à un groupe de même pathologie recevant un placebo. L'étude RAMSES [17] recourant à la fraction Fab'2 du même anticorps ne parvint pas non plus à déterminer de bénéfique alors qu'une sélection des patients « les plus inflammatoires » était pratiquée sur la base d'une mesure d'IL6 avant randomisation. Sur une plus large échelle, l'étude MONARCS [18] suivant la même stratégie finit par obtenir une différence statistiquement significative mais cliniquement peu pertinente, la différence de mortalité absolue étant de moins de 3 % entre le groupe traité (32,3 %) et le groupe témoin (34,9 %) ($p=0,049$). Il faut souligner que dans ces études, le taux médian de TNF de base des patients reconnus pour être en sepsis sévère était de quelques dizaines de pg/ml seulement.

Des récepteurs du TNF solubles fixés sur le fragment Fc d'un anticorps ont été également testés comme antagoniste du TNF. L'étude Lenercept [19] recourant au récepteur p55 a été un échec. Quant au récepteur p75, il augmentait de façon significative la mortalité et cela en fonction de la dose administrée [20].

Plusieurs explications ont été données à ces échecs : l'hétérogénéité des pathologies, l'administration tardive des anticorps, l'implication de nombreux autres médiateurs, les posologies inadéquates, la non standardisation des autres traitements de l'infection. On peut suggérer qu'une explication logique soit l'absence de réaction inflammatoire excessive. L'aggravation de la mortalité provoquée par l'administration de récepteurs solubles p75 ne doit pas être négligée. On a suspecté une réduction de clairance du TNF causée par ces récepteurs. Pourquoi ne pas envisager que l'inhibition du TNF puisse être néfaste ?

La réaction de Jarish-Herxheimer

Il existe pourtant bien une entité clinique où le TNF alpha est directement impliqué puisque l'inhibition de celui-ci la fait disparaître, c'est la réaction de Jarish-Herxheimer [21]. Cette réaction très désagréable peut être observée dans les heures qui suivent le début d'un traitement antibiotique lors d'infection par des spirochètes. D'abord décrite dans la syphilis, cette réaction peut se voir lors du traitement de la maladie de Lyme, de la leptospirose, de la brucellose ou de la borréliose. Cette réaction se caractérise par des frissons, une élévation de température pouvant dépasser 40°, une tachycardie, une tachypnée, suivis par une hypotension et une transpiration intense. Avant cette réaction clinique, on peut observer l'apparition dans le sang de TNF alpha, d'IL6, d'IL8. Le TNF alpha, en particulier peut dépasser 1000 pg/ml, ce qui est donc notoirement plus élevé que les taux retrouvés dans les études anti TNF. L'administration de fragment Fab'2 anti TNF avant l'antibiotique supprime totalement l'apparition de cette réaction [21]. La réaction de Jarish-Herxheimer demande la surveillance des patients traités pendant quelques heures et ne nécessite qu'exceptionnellement l'hospitalisation aux soins intensifs.

Les modèles animaux du sepsis

Si les études animales prometteuses ne débouchent pas sur des résultats probants chez l'homme, c'est que la patho-

logie humaine n'est pas bien reproduite par les modèles animaux. Deux grands types de modèles existent : le premier repose sur l'injection intraveineuse directe ou intrapéritonéale d'endotoxine ou de bactéries le plus souvent chez des rongeurs, mais des primates ont été également testés, le second sur la réalisation d'un foyer infectieux qui peut être l'injection de selles ou de fibrine contenant des bactéries dans le péritoine ou la perforation du colon ascendant que l'on maintient ouverte par la mise en place d'un tube de taille variable, ou la ligature du cæcum perforé de part en part, le plus souvent chez la souris [22].

Les modèles animaux ont été critiqués car ils utilisent des individus sains, de même âge, de même état nutritionnel, soumis à des infections standardisées, se déroulant selon une séquence préétablie connue et d'évolution rapide, le décès étant attendu dans les heures, parfois dans les quelques jours qui suivent l'instauration de l'infection. Les patients septiques, sont très hétérogènes quant à leur âge, aux types d'infections, aux types de bactéries, aux pathologies sous-jacentes et associées, et survivent ou décèdent parfois après des semaines de traitement. Il faut en fait reconnaître que l'efficacité des antiméiateurs est essentiellement démontrée avec le premier type de modèle où l'administration de l'endotoxine ou des bactéries se fait directement en intraveineux. Ces modèles sont en fait des intoxications plutôt que des infections et ils pèchent à la fois par le caractère brutal et probablement excessif de l'agression, ce qui est reconnu par tous, et par l'absence de foyer infectieux de départ, ce qui n'est relevé que par quelques-uns. Car la réaction inflammatoire a comme effet premier de circonscrire le foyer infectieux, empêchant la dissémination bactérienne de se produire. On pourrait craindre dès lors que des antiméiateurs, s'ils peuvent réduire une dissémination brutale de l'inflammation par des éléments bactériens délivrés directement dans le torrent circulatoire, aient également comme effet de réduire les capacités de limitation d'un foyer infectieux s'il existe. Et c'est ce que l'on peut observer dans le modèle de péritonite après ligature cæcale : la neutralisation du TNF empêche la localisation de l'infection de se faire et augmente la mortalité [23]. L'adjonction même de TNF dans ce modèle protège la souris [24]. Plusieurs travaux vont dans le même sens : l'inhibition ou l'antagonisme des cytokines pro-inflammatoires peuvent augmenter la mortalité dans des modèles avec foyer infectieux primaire [25]. Pourquoi ne pas craindre la même chose chez l'homme ?

Le choc septique

Clinique

Le choc septique est la forme la plus grave de l'infection. C'est une entité relativement rarement rencontrée en pathologie infectieuse hors de l'hôpital, son incidence exacte n'est pas connue. Durant un an, la gravité de l'infection suspectée chez 3102 patients se présentant dans un service d'urgence a été évaluée par Shapiro et al. [26]. Un choc septique a été l'expression clinique reconnue chez 1,3 % de ces patients. Ce nombre est considérablement plus faible que celui que l'on peut retrouver aux soins intensifs. Trente à 50 % des infections acquises en cours de séjour aux

soins intensifs se compliquent en effet de choc septique. Cela est objectivé par plusieurs études multicentriques récentes [27]. Pourquoi cette abondance? La théorie septique doit se compléter de nouvelles hypothèses. Le concept de *double or second hit* vient ici proposer une explication: l'infection nosocomiale surviendrait après un premier stimulus inflammatoire représenté par un traumatisme ou une opération chirurgicale, par exemple, qui préparerait le terrain pour enclencher une réponse disproportionnée, cause du choc septique et des défaillances polyviscérales qui s'ensuivent [28]. Si l'explication est séduisante, force est cependant de constater comme le précisent Saadia et Schein qu'il n'existe aucune étude chez l'homme corroborant cette hypothèse [29]. L'exacerbation inflammatoire secondaire n'est nulle part documentée.

C'est le contraire qui est observé et cela dès les plus précoces observations lors de sepsis mais aussi après traumatisme, brûlure ou intervention chirurgicale: une diminution des capacités pro-inflammatoires des cellules sanguines, une réduction de la prolifération lymphocytaire, une baisse de l'expression des corécepteurs nécessaires dans le processus de présentation d'antigènes chez les monocytes, une reprogrammation vers des profils cytokiniques anti-inflammatoires, une accentuation de l'apoptose lymphocytaire tant dans les organes que dans le sang circulant [30]. En fait, on admet actuellement que la réponse inflammatoire paraît compartimentalisée, la réaction normale de l'organisme étant de favoriser l'inflammation locale et développer en même temps un climat anti-inflammatoire systémique [31]. Cependant, ces faits contribuent probablement à générer un état propice à l'infection secondaire. Déjà avant que la théorie inflammatoire ne naisse, le risque infectieux des patients de soins intensifs avait été mis en relation avec une anergie, une incapacité à répondre à un test d'hypersensibilité retardée.

On doit d'ailleurs admettre que l'infection acquise aux soins intensifs survient souvent non pas comme deuxième agression mais comme une énième, un traumatisé par exemple subit d'abord une ou plusieurs interventions chirurgicales parfois compliquées d'hémorragies ou d'ischémie-reperfusion avant de développer une infection nosocomiale. Ce sont les patients à problèmes multiples qui restent aux soins intensifs et qui sont amenés à s'infecter du fait de leurs défaillances. Le relevé est clair: 85% des dysfonctions ou défaillances d'organes observés durant le séjour des patients hospitalisés aux soins intensifs ont lieu avant la survenue d'une complication infectieuse [32]. Plus le nombre de défaillances est important, plus le risque infectieux augmente et plus le choc septique est fréquent. Ce dernier est donc fréquent aux soins intensifs en raison des défaillances nombreuses dont les patients souffrent et qui motivent leurs séjours dans ces mêmes soins intensifs.

Observations inexplicées

La théorie inflammatoire tente d'expliquer les perturbations cliniques aiguës du sepsis sévère et du choc septique. La susceptibilité de certaines catégories de patient semble aller de soi mais n'est en rien expliquée par cette théorie. Chacun sait et comprend pourquoi les patients neutropéniques sont particulièrement sensibles à l'infection. C'est la perte d'une

barrière essentielle laissant le champ libre à l'envahisseur qui est la raison de leur susceptibilité. Les patients aspléniques peuvent être sujets à des chocs septiques foudroyant au cours desquels la pullulation bactérienne est particulièrement intense dans le sang en raison de la perte du filtre splénique. Les patients sous corticothérapie prolongée sont également sujets aux infections parfois graves. Il faut reconnaître que la corticothérapie, si elle est une puissante arme anti-inflammatoire, n'est pas une arme dirigée contre le sepsis. Malgré une étude multicentrique préalable favorable [33], l'étude Corticus ne retrouve pas le bénéfice attendu par l'administration de corticoïdes à doses modérées lors de choc septique [34]. En revanche, la récurrence de choc est plus fréquente dans le groupe ayant reçu des corticoïdes par rapport au groupe placebo. Il devrait être surprenant pour les tenants de la théorie inflammatoire que l'inhibition des mécanismes pro-inflammatoires favorise le choc septique.

Mais il y a plus intrigant: quel clinicien n'a pas observé chez certains patients le retour rapide à la normale de fonctions défaillantes et déjà supportées après le drainage enfin efficace d'une infection profonde? Ce n'est pas une rare observation. Elle exprime le fait que l'éradication ou la maîtrise d'un processus infectieux arrête l'altération en cours et à distance du foyer infectieux. Cette altération reste donc dépendante du foyer initial et n'évolue pas de façon autonome comme on pourrait le craindre si l'inflammation systémique débordante entreprenait par elle seule les organes vitaux.

Bien sûr, la situation opposée se rencontre également: l'état clinique ne s'améliore pas alors que plus aucun foyer infectieux n'est découvert. C'est un des arguments solides de la théorie inflammatoire: beaucoup d'états septiques ne sont pas documentables bactériologiquement et le devenir des patients avec sepsis non documenté est le même que le devenir des patients avec sepsis documenté [35]. Le problème ici peut reposer sur la trop large définition de l'état septique qui se base sur des critères totalement aspécifiques. Il faut reconnaître que la pathologie infectieuse n'est pas la seule à devoir être évoquée dans les complications rencontrées chez les patients et pouvant provoquer des dysfonctions d'organes accompagnées de réaction inflammatoire.

Facteurs de virulence des bactéries

D'après la théorie inflammatoire, ce sont nos cytokines et la manière dont nous les libérons qui sont responsables de la gravité de la pathologie. Certains considèrent même le choc septique comme étant une conduite suicidaire de l'hôte vis-à-vis de ses envahisseurs. Les facteurs de virulence des bactéries passent au second plan et disparaissent derrière les différentes structures capables de se lier aux récepteurs de l'immunité innée dont la machinerie est de mieux en mieux décrite [36]. Cette vue des choses est une uniformisation qui devrait paraître indue. La pathologie infectieuse est en effet multiple, son expression diverse et les bactéries possèdent un arsenal que la recherche étouffe chaque année. Quelques exemples soulignent l'impact des facteurs de virulence propres aux bactéries.

Comment expliquer la symptomatologie de la gangrène gazeuse caractérisée par une nécrose rapide de l'ensemble

des tissus d'un membre, sans parler de la toxine alpha de *Clostridium perfringens*, lécithinase capable de lyser toutes les membranes cellulaires y compris celle des cellules phagocytaires [37]. Dans ce contexte, nul besoin de faire intervenir les cytokines pour expliquer l'ampleur des dégâts tissulaires.

La fièvre typhoïde est une maladie provoquée par une entérobactérie et caractérisée par une phase de bactériémie toujours présente. Son expression clinique est totalement différente de celle d'autres bactériémies à entérobactéries telle que celle provoquée par *E. coli* lors d'une pyélonéphrite. *Salmonella typhi* possède des structures (l'antigène Vi) inhibant la phagocytose des neutrophiles. Les macrophages, en revanche, ne sont pas bloqués, ils internalisent rapidement les bactéries qui survivent dans de spacieux phagosomes [38]. Les salmonelles peuvent s'y multiplier et finir par tuer leurs hôtes adoptifs. Les macrophages pourtant s'accumulent dans les plaques de Peyer, ils ne servent que de cellules d'accueil et de transport. La réponse de l'organisme apparaît ici complètement dévoyée de sa fonction de défense.

Récemment est apparue une nouvelle pathologie communautaire provoquée par un type de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline différent de ceux rencontrés en pratique hospitalière. Chez ces bactéries, la présence d'une leucocidine de Panton-Valentine, toxine synergohémotrope, c'est-à-dire impliquant deux molécules agissant en synergie et lésant la membrane cellulaire, les rendent capables de détruire les leucocytes et d'induire une nécrose tissulaire [39]. Il est suspecté que cette toxine joue un rôle dans les abcès cutanés multifocaux et les pneumonies rapidement nécrosantes observées chez des sujets jeunes préalablement en bonne santé.

Pseudomonas aeruginosa est un des germes responsables des infections tardives acquises sous ventilation artificielle partout dans le monde. Il est difficile à éradiquer et est responsable d'infection récurrente. Sa persistance est liée à la formation de facteurs particuliers faisant partie d'un système sécrétoire de type III capable de provoquer l'apoptose des polymorphonucléaires neutrophiles [40], ce qui permet à la bactérie de détruire les phagocytes et de survivre dans un environnement hostile.

Streptococcus pneumoniae comporte différents sérotypes. Certains clones provoquent des maladies invasives, alors que d'autres ne sont que colonisants. Cela dépend du sérotype de leur capsule. Les souches hautement virulentes infectent le plus souvent des hôtes sains, mais provoquent des pneumonies rarement mortelles. En revanche, parmi les souches colonisantes et moins virulentes, certaines infectent des hôtes souffrant de maladies sous-jacentes et sont responsables de mortalité importante [41]. On retrouve l'importance ici de la relation entre hôte et parasite dans le déterminisme de l'infection.

Les superantigènes de *Streptococcus pyogenes* ont été incriminés dans la pathogénie du choc toxique streptococcique. Certains ont proposé que la stimulation polyclonale par ces superantigènes d'une population élargie de lymphocytes T conduirait à la libération de TNF alpha en quantité suffisante pour provoquer un état de choc semblable au choc endotoxinique [42]. Cliniquement, cela n'a jamais encore été documenté. L'expression clinique des infections streptococciques n'est d'ailleurs pas exactement semblable à celle

observée lors d'un choc septique provoqué par un bacille à Gram négatif d'origine nosocomiale. L'insuffisance rénale précède l'état de choc dans l'infection streptococcique, elle le suit dans l'infection à bacille à Gram négatif. Par ailleurs, un mécanisme pathogénique différent du TNF est avancé : la protéine M de ces streptocoques formerait avec le fibrinogène, une macromolécule capable de diverter les polymorphonucléaires neutrophiles de leurs cibles et de les faire se dégranuler à distance des bactéries, lésant les tissus plutôt que les germes infectants [43].

Tous ces exemples pris dans la pathologie infectieuse familière aux intensivistes, soulignent l'implication des facteurs bactériens dans l'expression clinique des infections. Ils devraient être considérés en premier comme les sources de déséquilibre de nos mécanismes de défenses et de nos mécanismes de contrôle.

Stimulation des défenses et de l'inflammation

Déjà en 1999, Nelson faisait remarquer que la seule arme vraiment efficace contre le sepsis sévère était les antibiotiques, une arme à vrai dire tournée contre les agents infectieux et non pas considérée comme anti-inflammatoire. Il se posait dès lors la question de savoir pourquoi on trouvait logique de considérer que la réduction des mécanismes de défenses puisse apporter un bénéfice au patient. Ne devrait-on pas plutôt stimuler ces derniers ?

Ainsi du GCSF, capable d'augmenter le nombre de polymorphonucléaires neutrophiles et leurs capacités biologiques, a été administré lors d'une étude randomisée, contrôlée, multicentrique chez des patients atteints de pneumopathie communautaire de gravité moyenne. Il est intéressant d'observer que quoiqu'il n'y ait pas eu de modification de la mortalité, la survenue de SDRA ou de coagulation intravasculaire disséminée fut significativement moindre dans le groupe de patients recevant du GCSF par rapport au groupe témoin. Cette étude a été la première démontrant que la stimulation de défenses anti-infectieuses n'aggravait pas le devenir des patients infectés non neutropéniques [44].

L'administration d'interféron gamma a aussi été tentée chez des patients en sepsis dans le but de rétablir l'expression des molécules HLA-DR par les monocytes. Il existe des résultats encourageants. Comme l'analyse Pugin, les bases rationnelles supportant l'immunostimulation existent bien. Les buts visés devraient être de vaincre les bactéries du foyer primaire, de prévenir les surinfections nosocomiales et d'empêcher la réactivation des virus dormants [45].

Hypothèse unificatrice

Comment concilier les observations cliniques et l'expérimentation animale ? Il est possible d'unifier toutes les observations si l'on revient à l'hypothèse ancienne suivante : le sepsis sévère n'est pas dépendant d'une inflammation exagérée exportée et retentissant sur les fonctions vitales mais bien d'une incapacité de l'hôte à maîtriser et circonscrire un foyer primaire. Ce sont des éléments bactériens transportés par la circulation qui induiraient les perturbations secondaires à distance. Tous les

sepsis ne s'accompagnent pas de bactériémies prouvées, il est vrai. Mais nul besoin de bactéries entières pour stimuler les récepteurs de l'immunité innée. L'endotoxine a été mesurée dans le sang des patients septiques mais aussi le peptidoglycane. Nul ne s'étonne de retrouver dans les urines des antigènes bactériens utiles dans le diagnostic de l'agent causal. Un foyer non maîtrisé doit laisser passer suffisamment de substances bactériennes pour « alarmer » tous les organes impliqués dans la clinique du choc septique. Dès lors, l'inflammation ne serait pas à combattre en tant que telle et les défenses anti-infectieuses devraient être rehaussées.

L'immunité innée est l'objet actuel de recherche intense: les données s'accordent pour reconnaître qu'un déficit partiel dans la reconnaissance des germes ou dans la réponse pro-inflammatoire des cellules compétentes augmente la susceptibilité des individus aux infections [7,30]. Chacun sait que la souche de souris C3H/HeJ résistante à l'endotoxine est excessivement sensible à l'infection par *E. coli* ou par *Salmonella* [46]. Reconnaître l'envahisseur apparaît bien indispensable.

Redonner la place centrale aux bactéries et à leurs facteurs de virulence ainsi qu'à la susceptibilité de l'hôte, permet de comprendre pourquoi la pathologie reste diverse, pourquoi les antiméiateurs ne sont pas efficaces, pourquoi les chocs septiques s'observent chez des patients particuliers et finalement pourquoi nos antibiotiques se révèlent être les seules armes vraiment utiles lorsqu'elles arrivent à temps.

Conclusion

Le sepsis n'est pas qu'une maladie inflammatoire. Ce terme recouvre toute une série de situations où, certes, l'inflammation joue un rôle important mais où les dysfonctions et défaillances des fonctions vitales de l'hôte préables à l'infection rendent le terrain très complexe. Tout concourt cependant à faire reconnaître que l'exacerbation inflammatoire du choc septique n'est observable qu'en laboratoire et est liée aux modèles d'intoxication bactérienne. Il n'est pas inutile de rappeler que ces modèles furent à la base de la recommandation des doses élevées de méthylprednisolone comme traitement du choc septique il y a presque 30 ans. Les situations en clinique humaine comparables à ces intoxications ne doivent être qu'exceptionnelles. Combattre notre réaction inflammatoire paraît être une erreur d'échelle. Il n'est pas improbable que la recherche mette plutôt en évidence des déficits clés sur lesquels il faudra agir [30]. La relation hôte-parasite, comme cadre définissant les risques infectieux dépendant à la fois de la potentielle virulence des microorganismes et des capacités de défense de l'hôte souvent amoindries, est une conception qui garde toute sa pertinence.

Références

- [1] Morrison D. Bacterial endotoxins and pathogenesis. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl. 4):S733–47.
- [2] Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282:2085–8.
- [3] Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662–4.
- [4] Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, The J5 study group, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988;319:397–400.
- [5] Bone R, Grodzin C, Balk R. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235–43.
- [6] Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:2408–16.
- [7] Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Cachectin, tumor necrosis factor: production, distribution and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985;135:3972–7.
- [8] Marks JD, Berman Marks C, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:94–7.
- [9] Van Deventer SJH, Buller HR, Ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520–6.
- [10] Waage A, Brandtzaeg P, Haltensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between Interleukin 6, Interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med* 1989;169:333–8.
- [11] Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum levels during severe sepsis in human. IL6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992;215:356–62.
- [12] Goldie AS, Fearon KCH, Ross JA, Barclay R, Jackson RE, Grant IS, et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. *JAMA* 1995;274:172–7.
- [13] Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky M, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch Int Med* 2007;167:1655–63.
- [14] Remick DG, Ward P. Evaluation of endotoxin models for the study of sepsis. *Shock* 2005;24:S7–11.
- [15] Cohen J, Carlet J. Intersept: An international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1431–40.
- [16] Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998;351:929–33.
- [17] Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Zwaveling JH, Smithes M, Vincent JL, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES study. *Crit Care Med* 2001;29:765–9.
- [18] Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, Macarthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004;32:2173–82.
- [19] Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1342 patients. *Crit Care Med* 2001;29:503–10.
- [20] Fisher CJ, Agost JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697–702.

- [21] Fekade D, Knox MB, Hussein K, Melka A, Laloo DG, Coxon RE, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reaction by treatment with antibodies against tumor necrosis factor- α . *N Engl J Med* 1996;335:311–5.
- [22] Poli-de-Figueiredo L, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock* 2008;30:S53–9.
- [23] Eskanderi MK, Bolgos G, Miller C, Nguyen DT, DeForge LE, Remick DG. Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. *J Immunol* 1992;148:2724–30.
- [24] Echtenacher B, Weigl K, Lehn N, Mannel DN. Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice. *Infect Immun* 2001;69:3550–5.
- [25] Bagby GJ, Plessala KJ, Wilson A, Thompson JJ, Nelson S. Divergent efficacy of antibody to tumor necrosis factor α in intravascular and peritonitis models of sepsis. *J Infect Dis* 1991;163:83–8.
- [26] Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583–90.
- [27] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108–21.
- [28] Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995;75:257–77.
- [29] Saadia R, Schein M. Multiple organ failure. How valid is the “two hit” model? *J Accid Emerg Med* 1999;16:163–7.
- [30] Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patients: a new skin for the old ceremony. *Mol Med* 2008;14:64.
- [31] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101:36–47.
- [32] Damas P, Ledoux D, Nys M, Monchi M, Wiesen P, Beauve B, et al. Intensive Care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med* 2008;34:856–64.
- [33] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
- [34] Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.
- [35] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23.
- [36] Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschmann S, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol* 2006;24:353–89.
- [37] Headley AJ. Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. *Am Fam Physician* 2003;68:323–8.
- [38] Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347:1770–82.
- [39] Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005;40:100–7.
- [40] El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP, Lynch SV, Pineda LA, Szarpa K. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2008;178:513–9.
- [41] Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A, Köhlmann-Berenzon S. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis* 2006;42:451–9.
- [42] Fast DL, Schlievert PM, Nelson RD. Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal toxins are potent inducers of tumour necrosis factor production. *Infect Immun* 1989;57:291–4.
- [43] Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:2093–4.
- [44] Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, Dale D, DeBoisblanc B, Farkas S, et al. A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. CAP Study group. *J Infect Dis* 1998;178:1075–80.
- [45] Pugin J. Immunostimulation is a rational therapeutic strategy in sepsis. *Novartis Found Symp* 2007;280:21–7.
- [46] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 2009;37:291–304.