



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



MISE AU POINT

Impact intestinal du choc septique

Intestinal injury of septic shock

D. Coquerel^a, F. Tamion^{a,b,*}

^a Inserm U644, institut hospitalo-universitaire de recherche biomédicale, IFRMP23, université de Rouen, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France

^b Service de réanimation médicale, centre hospitalier universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France

Reçu le 15 décembre 2009 ; accepté le 29 décembre 2009

Disponible sur Internet le 20 janvier 2010

MOTS CLÉS

Atteinte intestinale ;
Hyperperméabilité ;
Translocation
bactérienne ;
Défaillance
d'organes ;
Choc septique

Résumé Les situations d'agression prolongée, comme le choc septique, ont montré des effets importants sur la fonction intestinale. Le sepsis lié au tractus digestif définit un état inflammatoire avec défaillance d'organes, initié et perpétué par le tractus intestinal dans les suites d'un état de stress. L'épithélium intestinal présente de nombreuses propriétés immunologiques et non immunologiques. Cet épithélium assure une barrière efficace pour prévenir l'invasion microbienne et permettre une défense immunitaire locale adaptée. Le tractus intestinal et son système lymphoïde représente la plus importante surface de l'organisme exposée à des antigènes microbiens et autres éléments pathogènes. L'altération de cette barrière est caractérisée par une anomalie de l'absorption des nutriments, une atteinte de la réponse immunitaire intestinale et une augmentation de la perméabilité épithéliale. L'hyperperméabilité intestinale est initiée par différents signaux métaboliques, comme le stress oxydatif, le processus inflammatoire, la baisse du pH et l'hypoxie. L'altération de ces composants a été impliquée dans la survenue de la translocation de bactéries et d'endotoxine à partir du tractus intestinal. Malgré de très intéressantes hypothèses, aucune étude clinique n'a démontré une corrélation directe entre la translocation bactérienne et l'incidence des complications infectieuses et/ou la mortalité des patients. L'ischémie–reperfusion intestinale est un facteur clé dans l'initiation de l'atteinte digestive. Le tractus intestinal devient alors une source significative de production de médiateurs de l'inflammation au cours de la reperfusion. La dualité fonctionnelle d'absorption et de protection fait du tractus digestif un élément à la fois essentiel pour le fonctionnement de l'organisme et vulnérable dans la survenue de défaillances d'organes dans les situations de choc septique. Le tractus intestinal doit être considéré dans les hypothèses physiopathologiques et la prise en charge thérapeutique des patients septiques.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabienne.tamion@chu-rouen.fr (F. Tamion).

KEYWORDS

Intestinal injury;
Hyperpermeability;
Bacterial
translocation;
Organ dysfunction;
Septic shock

Summary. – Severe and prolonged states of catabolic stress like septic shock have been shown to have profound effects on the intestinal function. Gut-derived sepsis is a term to describe a state of systemic inflammation with organ dysfunction after catabolic stress hypothesized to be initiated and perpetuated by the intestinal tract. The intestinal epithelium has various immunological and non-immunological components. This epithelium maintains a physical barrier to prevent microbial invasion while modulating an immune component, which activates host defenses to eliminate invading pathogens. The gastrointestinal tract and its associated mesenteric lymphatics present the body's largest absorptive surface that is exposed to foreign antigens, microbes and other injurious elements. The failure of the intestinal barrier is primarily characterized by impaired nutrients absorption, compromised intestinal immunologic response and increased intestinal permeability. The increase in intestinal mucosa permeability is triggered by a set of changes such as oxidative stress, inflammatory response, reduction of intramucosal pH and hypoxia. Alteration in all of the components of the intestinal barrier has been reported to be responsible for bacterial and toxin translocation. Despite the attractive hypotheses, no clinical studies have shown that bacterial translocation correlates with the incidence of septic complications or mortality. Gut ischemia reperfusion is an important initiating factor in the alteration in mucosal permeability. The gut then becomes a significant source of inflammatory mediators upon reperfusion. The dual functions of selective absorption and constant protection make the gastrointestinal tract both critical to the body's functioning and vulnerable to infection and multi-organ dysfunction in situations of septic shock. The gastrointestinal tract should be considered in physiopathologic hypothesis and therapeutic management in septic patient. © 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le tractus intestinal possède de multiples fonctions au sein de l'organisme au-delà de sa fonction primaire d'absorption des nutriments. Il représente une véritable barrière protégeant l'organisme des microorganismes vivants et des antigènes de la lumière intestinale [1,2]. La présence de plus de 10^{12} microorganismes dans la lumière colique, alors que les ganglions mésentériques, le système porte et la muqueuse intestinale sont stériles, illustre bien l'extrême efficacité de cette barrière assurant une parfaite symbiose entre l'organisme et les agents microbiens [3]. De très nombreuses conditions pathologiques, comme l'ischémie–reperfusion mésentérique, les états de choc vont altérer son fonctionnement. L'altération de cette barrière aura pour conséquence le développement d'un processus inflammatoire systémique et la survenue de défaillances multiviscérales. Ce phénomène définit l'hypothèse intestinale du sepsis: *gut origin of sepsis hypothesis* [4]. Une meilleure compréhension des mécanismes impliquant le tractus digestif pourrait prévenir la pérennisation du processus inflammatoire chez les patients en sepsis sévère.

Dans cette revue, nous nous sommes attachés à décrire les principes de la barrière intestinale et les mécanismes physiopathologiques potentiels impliquant le tube digestif dans la survenue d'une défaillance multiviscérale.

La physiologie de la barrière intestinale

La barrière intestinale comprend des cellules épithéliales, des jonctions intercellulaires, ou *tight junctions*, une flore microbienne équilibrée et une barrière immunologique [5] (Fig. 1). Peu considérées jusqu'à ces dernières années, les jonctions serrées de l'intestin: *tight junctions* ont sans aucun doute un rôle essentiel dans la fonction intestinale

[6,7]. Elles ont longtemps été définies comme de simples structures séparant les deux compartiments membranaires apical et basolatéral, avec des compositions différentes en protéines et lipides. Elles scellent les cellules épithéliales de la paroi intestinale entre elles en séparant la membrane apicale du domaine basolatéral. Elles forment une barrière sélective régulant efficacement le passage moléculaire à travers l'espace paracellulaire. Des travaux récents ont mis en évidence la complexité de ces jonctions serrées formant un échafaudage macromoléculaire composé de protéines membranaires et cytoplasmiques essentielles au maintien de l'adhérence intercellulaire, au contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la polarité des cellules

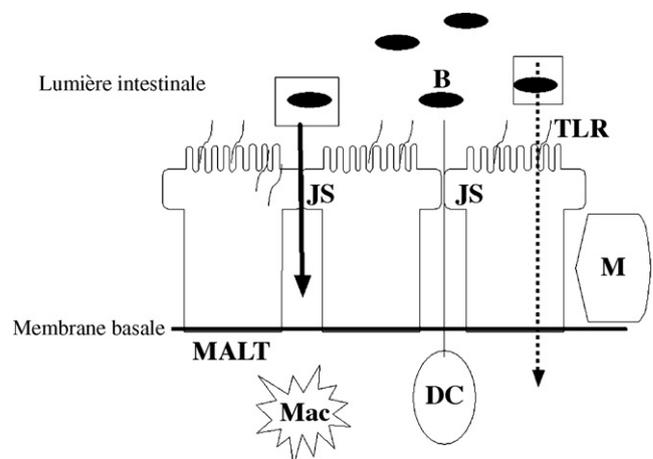


Figure 1 Les différents composants de la barrière intestinale. Les bactéries (B) sont présentées au système immunitaire intestinal: les *toll like receptors* (TLR), les cellules dendritiques (DC), les cellules M, les macrophages (Mac) et le système lymphoïde muqueux (MALT). Les jonctions serrées (JS) assurent une perméabilité paracellulaire.

[8]. Quatre types de protéines membranaires ont été identifiés : la claudine, l'occludine, *junctional adhesion molecule* (JAM) et *Crumb* (Crb). Elles sont la cible des produits bactériens intraluminaux et jouent un rôle clé dans le contrôle de l'invasion microbienne [9]. Ainsi, la barrière intestinale représente la première ligne de défense de l'organisme contre la flore microbienne [10]. Parallèlement, des mécanismes de réparation doivent impérativement se mettre en route pour rétablir le fonctionnement de la barrière intestinale et limiter la poursuite de l'agression microbienne [11].

L'épithélium intestinal assure en permanence un rôle sentinelle signalant la présence microbienne aux cellules immunitaires de la muqueuse. Pour cela, les cellules épithéliales et les cellules immunes de la lamina propria expriment un certain nombre de récepteurs à leur surface reconnaissant les structures moléculaires microbiennes ou *pathogen associated molecular patterns* (PAMP). Ces récepteurs incluent des récepteurs du complément, de certains ligands spécifiques, et des membres de la famille des *toll like receptor* (TLR) [12]. L'activation de ces derniers est un élément clé dans la synthèse de médiateurs inflammatoires par les cellules épithéliales. La répartition spatiale des TLR au sein de l'épithélium leur permet d'avoir un rôle clé dans le contrôle de l'inflammation en évitant toute activation inappropriée et inadaptée du processus inflammatoire [13]. Certains TLR sont essentiellement exprimés au niveau latérobasal des cellules épithéliales. De ce fait, ils rencontrent leur ligand bactérien spécifique uniquement en présence d'altérations des jonctions serrées. Enfin, quelques structures de l'épithélium répondent uniquement à l'invasion microbienne de type intracellulaire. Les cellules épithéliales et les cellules du système immunitaire, telles que les macrophages, les cellules M, les neutrophiles surveillent ainsi en permanence l'environnement intégrant les différents signaux de reconnaissance microbienne. Le processus inflammatoire s'amplifie au fur et à mesure permettant une réponse antigénique adaptée et localisée [14]. Rapidement, ce phénomène doit être contrôlé pour prévenir l'installation d'un processus inflammatoire chronique. Enfin, l'épithélium joue un rôle essentiel dans le processus de guérison en produisant des médiateurs de type anti-inflammatoires, qui inhibent l'effet des neutrophiles activés et permettent la restauration de la barrière intestinale [15].

En conclusion, la barrière intestinale joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre la flore microbienne de la lumière intestinale. Les cellules épithéliales et immunitaires sont de véritables chefs d'orchestre autant dans l'initiation du processus inflammatoire que sa résolution. Toute altération de la barrière intestinale conduit à la désorganisation de ce processus et permet au tractus digestif de devenir à la fois agressé et agresseur de l'organisme.

Les altérations de la barrière intestinale au cours de l'état de choc septique

L'hyperperméabilité intestinale

L'altération d'un des composants de cette barrière se caractérise par une malabsorption des nutriments, une altération de la réponse immunitaire digestive locale et une aug-

mentation de la perméabilité intestinale [16]. L'altération de la barrière intestinale a été clairement identifiée dans de nombreuses situations pathologiques, notamment chez le patient en état de choc, le brûlé et le polytraumatisé [17–19]. Lors de l'infection par *Helicobacter pylori* des cellules épithéliales gastriques, la protéine bactérienne de type *cytotoxic-associated gene A* (CagA) s'associe aux protéines membranaires et altère le fonctionnement des jonctions serrées de l'épithélium gastrique [20]. Des effets comparables ont été observés avec l'administration de lipopolysaccharide (LPS) où la production excessive de cytokines induit la désorganisation des jonctions serrées. Ainsi, on peut avancer l'hypothèse d'une augmentation de la perméabilité intestinale susceptible de favoriser le passage, soit de bactéries vivantes ou surtout de produits de dégradation bactérienne. Ce schéma reproduit cliniquement le modèle expérimental d'endotoxémie de Fong et al. [21]. Dans ce travail clinique, les auteurs ont évalué la réponse métabolique et la production de cytokines de la région splanchnique au décours d'une injection d'endotoxines chez des volontaires sains. L'endotoxémie a significativement augmenté le débit sanguin splanchnique, la consommation d'oxygène splanchnique, la production de lactate d'origine splanchnique, ainsi que la production de cytokines du territoire splanchnique. La même équipe a évalué l'influence d'une alimentation parentérale versus entérale sur la production de cytokines lors d'une endotoxémie chez 12 volontaires sains [22]. L'endotoxémie a significativement augmenté l'efflux splanchnique de cytokines et la nutrition parentérale, comparativement à l'entérale, a majoré la production splanchnique de cytokines.

On reconnaît quatre facteurs principaux dans l'hyperperméabilité au cours de l'état de choc septique : le stress oxydatif, l'hypoxie, la production de monoxyde d'azote (NO) et les cytokines pro-inflammatoires.

Le stress oxydatif

Au cours du choc septique, il existe une production massive d'espèces radicalaires avec un débordement des systèmes de défense antiradicalaire. C'est en fait le déséquilibre entre les systèmes de production des radicaux libres et les défenses antiradicalaires qui est à l'origine du stress oxydatif et de la modification du potentiel redox. Le stress oxydatif induit une peroxydation lipidique des cellules épithéliales, l'altération de la fonction mitochondriale avec déficit de la production en adénosine triphosphate (ATP) et l'activation de protéines de type protéine kinase C (PKC) [23]. L'activation de certains isoformes de ces protéines PKC (protéine kinase C- δ) a été directement impliquée dans l'hyperperméabilité de cellules de type Caco₂ (*epithelial colorectal adenocarcinoma cells*, lignée immortelle de cellules du cancer colorectal humain) en présence de toxine de *Clostridium difficile* [24]. La modification du flux calcique intracellulaire qui en découle et la phosphorylation d'une chaîne de la myosine sont évoquées dans l'effet délétère observé par l'activation des PKC.

L'hypoxie

Les effets de l'hypoxie sont complexes mais dépendent essentiellement de l'altération de la production énergétique (ATP) et du déséquilibre de la balance redox intracellu-

laire. Dans ces conditions, on observe une altération du cytosquelette des cellules épithéliales, comme en témoigne les changements structurels des microfilaments [25]. Si la diminution du taux d'ATP est un élément clé, le rôle des médiateurs de l'inflammation est aussi largement évoqué. Dans un contexte hypoxique, les entérocytes stimulés par la présence d'interféron γ sécrètent de grandes quantités de $\text{TNF}\alpha$ et la combinaison de ces deux médiateurs majore la perméabilité intestinale [26].

Le monoxyde d'azote

Des taux physiologiques de NO sont essentiels au maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale. Les effets bénéfiques du NO sont liés à la prévention de l'adhésion leucocytaire sur l'endothélium intestinal et à la modulation de la production de médiateurs comme l'histamine. Pourtant, le NO, produit en quantité massive sous l'effet de la NO synthase inducible (iNOS), possède des effets délétères sur l'épithélium intestinal. Ainsi, l'exposition de la muqueuse intestinale à certains donneurs de NO diminue la production intracellulaire en ATP et induit des modifications du cytosquelette [27]. Les mécanismes responsables de cette cytopathie sont complexes et font intervenir certains composants, comme le peroxy-nitrite (ONOO^-) et l'acide peroxyde (ONOOH), directement issus du stress oxydatif [28]. Les peroxy-nitrites induisent des lésions de l'ADN cellulaire, favorisent la peroxydation lipidique, l'oxydation de certaines molécules intracellulaires, comme les thiols et la dysfonction mitochondriale de ces cellules. Une très belle étude expérimentale a été conduite par Sugi et al. sur le rôle des métabolites du NO dans l'hyperperméabilité intestinale [29]. Les auteurs ont mis en évidence une inhibition de la pompe Na-K de type ATP dépendante sous l'effet de donneurs de NO avec en conséquence un ballonnement cellulaire et le développement d'une hyperperméabilité par lésions du cytosquelette. L'administration d'inhibiteurs sélectifs de la iNOS et l'utilisation d'animaux transgéniques $\text{iNOS}^{-/-}$ confirment cet effet du NO et/ou de ses métabolites sur la perméabilité intestinale [30].

Les cytokines

Elles sont présentes en grande quantité au cours du choc septique. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-3, $\text{IFN-}\gamma$, et le $\text{TNF}\alpha$) majorent l'hyperperméabilité de cellules Caco₂ en culture alors que d'autres comme IL-10 présentent des effets inverses [31]. Le mécanisme physiopathologique est dépendant de l'induction de iNOS et d'une production massive de NO permettant la formation de peroxy-nitrites dont les effets cytopathiques ont déjà été évoqués. En présence de $\text{TNF}\alpha$, il existe une diminution de l'expression des protéines membranaires des jonctions serrées directement impliquées dans l'altération de la barrière intestinale [32]. D'autres médiateurs de l'inflammation sont évoqués dans l'altération de la perméabilité intestinale : IL-6 et *high mobility group*-B1 (HMGB1). Bien qu'il n'y ait pas de toxicité directe observée sur les entérocytes, de nombreuses études suggèrent le rôle de IL6 comme médiateur de lésions de la muqueuse intestinale dans certaines situations de stress [33]. HMGB1, protéine de type nucléaire, a été récemment identifiée comme une *cytokine-like* dans l'effet délétère de l'endotoxine. Sappington et al. ont rapporté

une augmentation de la perméabilité de cellules Caco₂ en culture, en présence de HGMB1 [34].

Au cours du choc septique, le stress oxydatif, l'hypoxie, le NO, et les cytokines sont impliqués dans l'altération de la barrière intestinale en favorisant l'hyperperméabilité sans qu'il soit néanmoins possible de démontrer un lien direct entre ces lésions d'hyperperméabilité et le passage bactérien définissant la translocation bactérienne (TB).

La translocation bactérienne

Si la TB a été directement observée chez l'animal, en revanche, chez l'homme son incidence et sa relation avec la défaillance multiviscérale reste à démontrer (Fig. 2). La TB se définit par la culture dans les ganglions mésentériques de germes vivants provenant de la lumière intestinale [35]. Cette définition pose plusieurs questions, en particulier, celle de la réalisation (prélèvements peropératoires) et de la sensibilité de ces cultures. Ainsi, l'incidence de la translocation bactérienne est très variable en fonction des techniques utilisées (jusqu'à 100% avec les techniques d'immunofluorescence) [36]. L'évolution des technologies moléculaires, l'interaction entre les produits bactériens (PAMP) et certains récepteurs spécifiques, comme les TLR vont sans aucun doute redéfinir le principe de la TB.

Plusieurs étapes de la translocation ont été décrites sans que l'ensemble de ce phénomène ne soit parfaitement connu. Elles impliquent vraisemblablement le système immunitaire digestif et les cellules M du tissu lymphoïde intestinal (*gut associated lymphoid tissue* [GALT]). Le système immunitaire digestif représente plus de 70% de la fonction immunitaire totale de l'organisme, ce qui en fait le principal organe immunitaire de l'organisme. Les cellules M. sont capables de capter et d'internaliser des produits bactériens dans des vésicules d'endocytose. L'interaction entre les bactéries et les cellules M impose l'expression de signaux de reconnaissance, de structures d'adhésion (l'absence de bordure en brosse et de glycocalyx à la surface des cellules M) mais aussi l'activation de signaux intracellulaires avec réorganisation de la membrane cellulaire et du cytosquelette [37]. Le relargage des bactéries au pôle

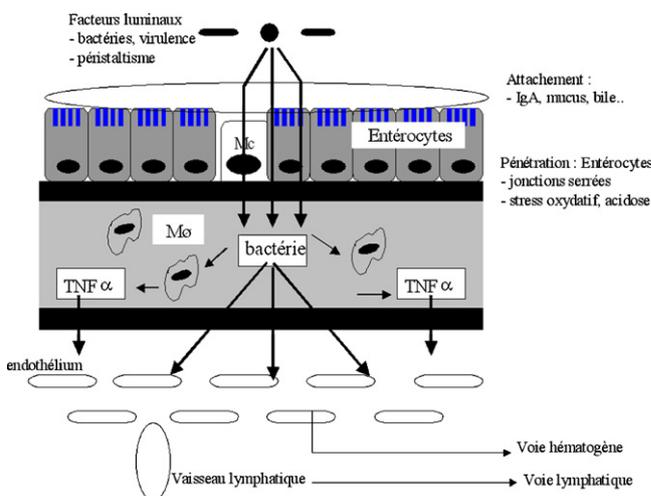


Figure 2 Les différentes étapes de la translocation bactérienne.

basal des cellules a plusieurs conséquences. D'une part, les cellules épithéliales entérocytaires vont excréter des cytokines et des chémokines à activité pro-inflammatoire qui permettent l'afflux de cellules inflammatoires et lymphoïdes venant du sang circulant. D'autre part, les bactéries sont mises en contact avec les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages) du tissu lymphoïde [38]. 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 au tissu immun des muqueuses (*mucosa associated lymphoid tissue* [MALT])). 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 très cytotoxique, participant à la lutte contre les agents pathogènes intraluminaux.

Après leur passage à travers la lamina propria, les bactéries sont transférées vers les sites distaux (ganglions mésentériques, foie, rate). Deux voies de dissémination vers l'organisme sont possibles : la voie lymphatique avec le canal thoracique et/ou la voie sanguine portale. La voie lymphatique semble la plus importante, comme le suggère la fréquence des cultures positives des ganglions mésentériques et la présence habituelle des bactéries dans les lymphatiques sous-muqueux [39,40]. Dans un modèle expérimental, Magnotti et al. ont montré une interaction poumon-intestin via la présence de médiateurs pro-inflammatoires intestinaux du canal lymphatique, comme en témoigne l'effet bénéfique de sa ligature sur les lésions pulmonaires observées [41]. Ce rôle très séduisant du territoire lymphatique a été peu étudié chez l'homme.

Trois mécanismes physiopathologiques sont imputés dans la survenue de la TB : l'altération de la barrière intestinale, de la microflore intestinale et les anomalies des défenses immunitaires.

Lésions de la barrière intestinale

Dans un grand nombre de situations expérimentales, les TB sont associées à des altérations de la muqueuse intestinale de type hyperperméabilité. Plusieurs études ont mis en évidence un spectre similaire entre les bactéries isolées au cours d'infections systémiques et les bactéries de la flore fécale chez des patients ayant une augmentation de perméabilité intestinale.

Déséquilibre de la flore bactérienne intestinale

C'est un facteur important observé lors du choc septique. L'altération de la flore intestinale et la pullulation de certaines bactéries (notamment les entérobactéries) favorisent la TB en diminuant l'effet barrière de la flore résidente et en majorant la présence de produits bactériens [42]. Certaines adhésines bactériennes, comme celle du *Pseudomonas aeruginosa* (PA-I lectin), possèdent des sites de reconnaissance spécifique pour la muqueuse digestive [43]. L'adhésion bactérienne sur la muqueuse digestive permet

une transduction de signal intracellulaire avec l'altération des protéines membranaires des jonctions serrées, le relargage de cytokines pro-inflammatoires, et l'activation locale des neutrophiles. Le maintien d'un environnement microbien équilibré atténue ce phénomène. L'administration de *Lactobacillus* en postopératoire d'une chirurgie abdominale prévient l'activation du système immunitaire local, comme en témoigne la réduction des complications infectieuses [44].

Troubles des défenses immunitaires digestives

Son altération semble un facteur prédisposant au développement de la TB. 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. La déplétion en cellules CD4+ et CD8+ ou en macrophages augmente la translocation de certaines bactéries d'origine digestive, comme *E. coli* [45]. L'absence de nutriments intraluminaux diminue l'immunité locale par une altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale avec une dysfonction de l'ensemble du système GALT.

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. Au cours de la nutrition parentérale totale, une diminution des IgA biliaires intestinales est associée au passage de bactéries vers la circulation systémique. Les IgA, par leur capacité d'opsonisation, recouvrent les bactéries intestinales et diminuent ainsi leur adhérence sur la muqueuse digestive. La bombésine, neuropeptide intestinal, majore significativement la sécrétion d'IgA et serait un des mécanismes de la stimulation entérale du système immunitaire [46].

En conclusion, le territoire splanchnique possède une des plus importantes quantités de tissu lymphoïde capable de produire des médiateurs pro-inflammatoires pouvant agir de façon paracrine pour moduler la réponse inflammatoire locale ou agir à distance en favorisant dans ce cas la survenue et/ou la pérennisation du processus inflammatoire intestinal.

Ischémie—reperfusion mésentérique

C'est un évènement majeur dans l'altération de la barrière intestinale au cours des états de choc. Les lésions ischémiques sont en partie liées à l'anatomie particulière des villosités intestinales conduisant à l'hypoxie de l'extrémité des villosités. Ainsi, toute réduction du flux sanguin mésentérique conduit à une hypoxémie tissulaire du sommet de la villosité dont l'intensité varie avec la durée de l'ischémie. Les études ont montré qu'une occlusion de l'artère mésentérique supérieure de 60 minutes conduit à une atteinte diffuse des cellules épithéliales et qu'une durée de 120 minutes détruit complètement l'épithélium intestinal. Au cours de la reperfusion, il se crée de nouvelles lésions impliquant le stress oxydatif. Dans ces conditions,

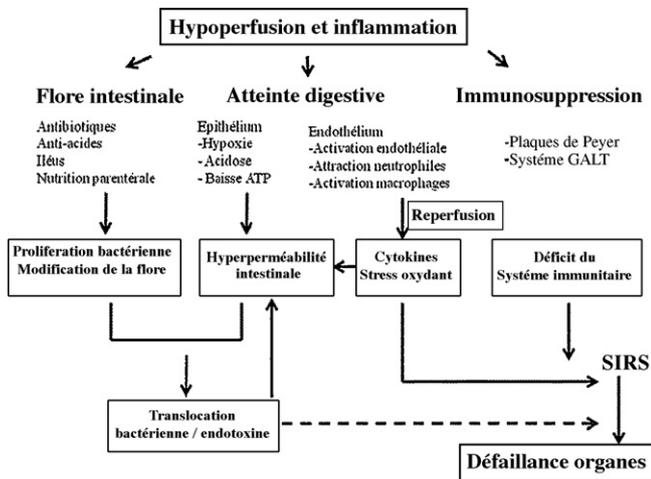


Figure 3 État de choc septique et tractus digestif.

il existe une activation des neutrophiles, une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion conduisant à la majoration de l'interaction neutrophiles–cellules endothéliales [47]. Les neutrophiles activés seront libérés dans la circulation systémique, puis séquestrés au niveau pulmonaire favorisant la constitution d'un œdème lésionnel. Ces résultats sont observés en l'absence de lipopolysaccharide bactérien, renforçant l'hypothèse d'une production nette de médiateurs pro-inflammatoires par le territoire mésentérique. Très récemment, des travaux utilisant la décontamination digestive sélective précoce ont montré une réduction significative de la mortalité chez des patients de réanimation [48–50]. Ces résultats plaident indirectement en faveur des résultats expérimentaux déjà évoqués de Fong et al. [21] en jouant potentiellement sur la diminution de l'agression microbienne au niveau du tissu lymphoïde digestif. La diminution du facteur d'agression de type endotoxinique en présence d'une hyperperméabilité intestinale réduit l'incidence du sepsis.

État de choc septique et tractus intestinal : quelles conséquences ?

Depuis de très nombreuses années, le tractus digestif est considéré comme un élément clé dans la pérennisation d'un processus inflammatoire conduisant au syndrome de défaillance multiviscérales [51] (Fig. 3). Cette hypothèse « intestinale » permet d'expliquer l'absence de pathogènes circulants chez certains patients développant un tableau de syndrome de défaillance multiviscérales (SDMV) [16]. Des travaux expérimentaux utilisant des modèles expérimentaux de choc hémorragique, polytraumatisme et brûlé ont confirmé cette hypothèse en démontrant la survenue d'un tableau de SDMV en l'absence de tout agent bactérien. Dans cette hypothèse intestinale, le passage de bactéries au travers l'épithélium intestinale est une vision très simpliste de l'impact intestinal dans la réponse inflammatoire systémique [52]. Dans ces conditions, le phénomène d'ischémie–reperfusion est le premier signal d'agression du tractus digestif lié à la particularité anatomique déjà évoquée. L'activation du système immunitaire (GALT) conduit à la migration de neutrophiles activés et au relargage de

cytokines pro-inflammatoires. Le second signal est la perte de l'intégrité de la barrière intestinale, l'altération de la motilité (iléus réflexe) et la modification de la flore intestinale permettant l'agression microbienne. Le tractus digestif devient un véritable organe pro-inflammatoire libérant des médiateurs inflammatoires qui activent le système immunitaire local. Le tractus digestif devient à la fois agressé et agresseur de l'organisme en permettant la survenue d'un processus inflammatoire excessif et inadapté.

Ainsi, la vision simpliste de bactéries qui traversent l'épithélium intestinale a laissé place à un mécanisme complexe privilégiant l'interaction entre le système immunitaire de type GALT, des structures de reconnaissances (les TLR) et certains composants bactériens (PAMP).

Conclusion

Depuis de très nombreuses années, le tractus digestif est considéré comme un élément clé dans la défaillance multiviscérale chez le patient agressé. Le tractus intestinal et son système lymphoïde (système GALT) représentent la plus importante surface de l'organisme exposée aux antigènes microbiens, et autres éléments pathogènes. L'altération de cette barrière a pour conséquence une anomalie de l'absorption des nutriments, une atteinte de la réponse immunitaire intestinale et une augmentation de la perméabilité épithéliale. Au cours du choc septique, l'ischémie–reperfusion, le stress oxydatif, les cytokines, la présence de NO sont autant de phénomènes altérant la barrière intestinale. L'altération de ces différents composants a été impliquée dans la survenue de la translocation de bactéries et d'endotoxine. Néanmoins, le modèle de la translocation bactérienne est un raccourci simpliste d'une réalité bien plus complexe. L'hypothèse intestinale privilégie le principe d'une interaction entre le système lymphoïde splanchnique et certains composants bactériens avec la synthèse de médiateurs inflammatoires, comme les cytokines. Il paraît raisonnable d'associer le tractus digestif aux réflexions physiopathologiques et thérapeutiques du patient en état de choc septique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:383–91.
- [2] Adler EM. Focus issue: going for the gut. *Sci STKE* 2005;29:4.
- [3] Tsujimoto H, Ono S, Mochizuki H. Role of translocation of pathogen-associated molecular patterns in sepsis. *Dig Surg* 2009;26:100–9.
- [4] Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann NY Acad Sci* 2004;1029:9–15.
- [5] Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:479–97.
- [6] Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:143–51.

- [7] Zahraoui A. Tight junctions, a platform regulating cell proliferation and polarity. *Med Sci* 2004;20:580–5.
- [8] Knust E, Bossinger O. Composition and formation of intercellular junctions in epithelial cells. *Science* 2002;298:1955–9.
- [9] Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003;300:1430–4.
- [10] Gatt M, Reddy BS, Macfie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:741–57.
- [11] Blikslager AT, Moeser AJ, Gookin JL, Jones SL, Odle J. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa. *Physiol Rev* 2007;87:545–64.
- [12] Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system *Science* 2002;296:298–300.
- [13] Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol* 2004;5:104–12.
- [14] Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006;6:173–82.
- [15] Gookin JL, Galanko JA, Blikslager AT, Argenzio RA. PG-mediated closure of paracellular pathway and not restitution is the primary determinant of barrier recovery in acutely injured porcine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G967–79.
- [16] Demling RH. The clinical relevance of defining the mechanism for altered gut permeability in a “two-hit” model of injury and infection. *Crit Care Med* 2004;32:2356–7.
- [17] Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A. Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation. *World J Gastroenterol* 2007;14:3027–30.
- [18] Farand P, Hamel M, Lauzier F, Plante GE, Lesur O. Review article: organ perfusion/permeability-related effects of norepinephrine and vasopressin in sepsis. *Can J Anaesth* 2006;53:934–46.
- [19] De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33:1125–35.
- [20] Wessler S, Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol* 2008;16:397–405.
- [21] Fong YM, Marano MA, Barber A, He W, Moldawer LL, Bushman ED, et al. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 1989;210:456–7.
- [22] Fong YM, Marano MA, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Kenney JS, et al. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990;85:1896–904.
- [23] Musch MW, Walsh-Reitz MM, Chang EB. Roles of ZO-1, occludin, and actin in oxidant-induced barrier disruption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G222–31.
- [24] Chen ML, Pothoulakis C, LaMont JT. Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to *Clostridium difficile* toxin A. *J Biol Chem* 2002;277:4247–54.
- [25] Shin HW, Nakayama K. Guanine nucleotide-exchange factors for arf GTPases: their diverse functions in membrane traffic. *J Biochem* 2004;136:761–7.
- [26] Diebel LN, Liberati DM. Intestinal epithelial cells mediate lung injury after ethanol exposure and hypoxic insult. *J Trauma* 2009;67:296–302.
- [27] Han X, Fink MP, Yang R, Delude RL. Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Shock* 2004;21:261–70.
- [28] Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:159–66.
- [29] Sugi K, Musch MW, Field M, Chang EB. Inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase by interferon gamma down-regulates intestinal epithelial transport and barrier function. *Gastroenterology* 2001;120:1393–403.
- [30] Hsu CM, Liu CH, Chen LW. Nitric oxide synthase inhibitor ameliorates oral total parenteral nutrition-induced barrier dysfunction. *Shock* 2000;13:135–9.
- [31] Laukoetter MG, Bruewer M, Nusar A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:85–9.
- [32] Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, Parkos CA, Madara JL, Hopkins AM, et al. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol* 2003;161:6164–72.
- [33] Yang R, Han X, Uchiyama T, Watkins SK, Yaguchi A, Delude RL, et al. IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G621–9.
- [34] Sappington PL, Yang R, Yang H, Tracey KJ, Delude RL, Fink MP, et al. B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. *Gastroenterology* 2002;123:790–802.
- [35] Manzanares W, Hardy G. The role of prebiotics and synbiotics in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:782–9.
- [36] Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:397–425.
- [37] Kucharzik T, Luegering N, Rautenberg K, Luegering A, Schmidt MA, et al. Role of M cells in intestinal barrier function. *Ann NY Acad Sci* 2000;915:171–83.
- [38] Schmidt H, Martindale R. The gastrointestinal tract in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:547–51.
- [39] Deitch EA. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:92–8.
- [40] Adams Jr CA, Hauser CJ, Adams JM, Fekete Z, Xu DZ, Sambol JT, et al. Trauma-hemorrhage-induced neutrophil priming is prevented by mesenteric lymph duct ligation. *Shock* 2002;18:513–7.
- [41] Magnotti LJ, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury. *Arch Surg* 1999;134:1333–40.
- [42] Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, Crespo E, Malagelada JR. Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut* 2001;48:503–7.
- [43] Laughlin RS, Musch MW, Hollbrook CJ, Rocha FM, Chang EB, Alverdy JC. The key role of *Pseudomonas aeruginosa* PA-I lectin on experimental gut-derived sepsis. *Ann Surg* 2000;232:133–42.
- [44] Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and barrier function in colitis. *Gut* 2005;54:898–900.
- [45] Choudhry MA, Fazal N, Goto M, Gamelli RL, Sayeed MM. Gut-associated lymphoid T cell suppression enhances bacterial translocation in alcohol and burn injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G937–47.
- [46] Chen LW, Hsu CM, Huang JK, Chen JS, Chen SC. Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury. *J Formos Med Assoc* 2000;99:491–8.
- [47] Koike K, Moore EE, Moore FA, Kim FJ, Carl VS, Banerjee A. Gut phospholipase A2 mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1995;268:G397–403.
- [48] de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of

- digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011–6.
- [49] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20–31.
- [50] de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, van Saene HK, Gomez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241:424–30.
- [51] McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:100–13.
- [52] Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:397–425.