



Réponse inflammatoire provoquée par le sepsis

Docteur Yann-Erick Claessens, Docteur Jean-Christophe Allo, Professeur Jean-François Dhainaut
Service d'Accueil des Urgences Adultes, Hôpital Cochin. 27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 Paris Cedex 14, France.

Université Paris 5 René Descartes, Paris, France.

Correspondance : Pr Jean-François Dhainaut

president@univ.paris-5.fr

En 1992, une conférence de consensus nord-américaine a défini le sepsis comme étant la réponse inflammatoire systémique qui survient lors d'une infection. Ceci suggérait que l'hôte développe des systèmes de défense contre le microorganisme en cause [1]. Cette réponse implique une réaction pro-inflammatoire dirigée par les cellules endothéliales et mononucléées circulantes, qui coopèrent pour engendrer différentes réponses systémiques. Parmi celles-ci, on compte une activation de la coagulation responsable de la formation de thrombus dans l'arbre vasculaire suite à la production accrue de facteur tissulaire puis la génération de thrombine. Cependant, les réactions systémiques survenant lors du sepsis ne sont pas univoques et des phénomènes anti-inflammatoires vont également se développer et concourir paradoxalement à une immuno-suppression relative. De plus, l'hôte lui-même peut influencer l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection, en fonction de ses particularités propres.

Un phénomène inflammatoire non contrôlé

Le dogme initial était que la physiopathologie du sepsis correspondait à un excès d'inflammation systémique avec un orage cytokinique responsable de la défaillance multiviscérale et du décès [2]. Les modèles animaux initiaux utilisaient effectivement des inoculum bactériens responsables de libérations massives de cytokines pro-inflammatoires et en particulier d'interleukine-1 (IL-1), d'IL-6 et de tumor necrosis factor (TNF) [3]. La synthèse des protéines de l'inflammation est sous la dépendance d'une signalisation cellulaire intégrante de l'immunité innée, et dont les effecteurs sont activés après stimulation des récepteurs de la famille des Toll-like receptors (TLR). Les TLR reconnaissent des profils antigéniques structuraux ou non de différents types de micro-organismes [4]. Par exemple, le TLR-4 reconnaît les lipopolysaccharides. La stimulation de TLR-4 permet la synthèse de cytokines pro-inflammatoires type IL-1 et TNF [5].

L'hypothèse d'une réaction inflammatoire systémique était corroborée par la pathologie humaine. Ainsi, lors de la survenue de méningococcémies chez l'enfant, les concentrations de TNF mesurées étaient élevées chez la plupart des patients [5]. Ces cytokines pro-inflammatoires expliquaient en partie l'adhésion à l'endothélium, du fait de la sur-expression des intégrines, des polynucléaires neutrophiles dont la présence contribuerait au dommage des organes [6]. De nombreuses études ont depuis infirmé la présence systématique d'une réaction pro-inflammatoire systémique majeure. En particulier, de fortes concentrations de TNF ne sont observées que chez un nombre limité de patients développant un sepsis sévère ou un choc infectieux [7]. De plus, et contrairement aux modèles animaux, les concentrations d'endotoxines chez l'homme sont faibles [8]. L'utilisation en pathologie humaine de produits inhibant les lipopolysaccharides et le TNF a été proposée lors du sepsis, avec l'absence de succès [9,10]. Une surmortalité a même été observée lors de l'utilisation d'anticorps dirigés contre le TNF, actuellement considéré comme l'un des agents de l'immunité innée participant à la lutte anti-infectieuse [11]. De plus, le blocage des endotoxines peut être délétère. Pour exemple, le blocage de la signalisation inflammatoire après mutation du TLR-4 prédispose au sepsis sévère [12].



Néanmoins, l'utilisation des différents traitements immuno-modulateurs semble avoir un effet bénéfique dans une sous-population correspondant 10% des patients septiques [13], soit la même proportion de patients présentant une inflammation systémique soutenue.

Profil anti-inflammatoire et immuno-suppression

La production d'un profil cytokinique par les lymphocytes T4 dépend de très nombreuses variables en particulier du site de l'infection, de l'inoculum, du type de microorganisme. On distingue le profil pro-inflammatoire dit Th1 (synthèse de TNF α , interféron γ , IL-2), du profil anti-inflammatoire dit Th2 (synthèse d'IL-4 et d'IL-10, dont l'augmentation du taux sérique a été corrélé à la mortalité dans le sepsis [14]). Au cours d'infections sévères, il a été décrit une inhibition des caractères Th1 au profit du profil Th2, et une diminution des capacités de prolifération et de la sécrétion cytokinique des cellules lymphoïdes, compatibles avec un état d'anergie [15]. Une partie de cette atténuation de la réponse inflammatoire pourrait être due à l'induction du programme apoptotique de certaines lignées cellulaires dont les lymphocytes. L'apoptose semble être responsable d'une déplétion en cellules dendritiques et lymphoïdes B et T d'autant plus importante que le sepsis est grave [16]. Ceci peut expliquer le défaut d'activation de l'immunité adaptative et notamment de production d'anticorps. Il a été également décrit une diminution d'expression des molécules du complexes majeur d'histocompatibilité et des co-stimulateurs à la surface des macrophages, qui, additionnée aux autres anomalies, explique le défaut de l'immunité innée notamment du système monocytes-macrophages et la diminution de la présentation d'antigène.

Coagulation, inflammation et sepsis

Des progrès notables dans la compréhension du rôle de la coagulation lors de l'infection ont récemment permis de proposer la régulation de cette voie comme traitement adjuvant du sepsis sévère et du choc infectieux. Le système de coagulation est finement régulé avec la mise en jeu de deux voies d'activation : la voie intrinsèque, qui joue un rôle secondaire dans la réponse pro-coagulante secondaire au sepsis ; la voie extrinsèque : lors de l'infection sévère, le facteur tissulaire est exprimé au niveau de l'endothélium et sa concentration plasmatique s'élève. Il en résulte une augmentation de la génération de thrombine et de la formation fibrine. L'efficacité des systèmes de régulation négative décroît avec la sévérité clinique du sepsis. La concentration plasmatique des anticoagulants naturels (le système protéine C - protéine S - thrombomoduline et l'antithrombine III) est diminuée précocement lors des infections graves [17]. L'efficacité de la fibrinolyse est d'autant plus altérée que l'infection est cliniquement bruyante [18]. Le tissue factor pathway inhibitor (TFPI), qui limite l'activation de la coagulation par interaction avec le facteur X, est moins actif lors du sepsis [19]. L'augmentation des phénomènes de coagulation et la dysfonction des systèmes régulateurs conduit à une coagulation intra-vasculaire disséminée qui contribue à la défaillance multiviscérale.

Le rôle de la coagulation dans le sepsis ne se limite pas à la formation de micro-thrombus. Il est également à l'origine d'une régulation de l'inflammation. Ainsi, le système de la protéine C régule l'activation des phénomènes inflammatoires médiés par l'endothélium via les 'platelet-expressed G-protein-coupled protease activated receptors' (PARs), dont l'activation provoque la production de cytokines pro-inflammatoires responsables de lésions tissulaires [20]. Une régulation du même type a été décrite avec le TFPI. La protéine C est également capable de limiter les phénomènes de mort cellulaire programmée en particulier de l'endothélium [21].



L'implication de la coagulation dans le sepsis a donné lieu à plusieurs essais cliniques. A ce jour, seule l'étude PROWESS, utilisant de la protéine C recombinante humaine activée, a montré qu'un traitement adjuvant du sepsis modulant les voies de coagulation procurait un avantage en terme de survie dans le sepsis [22].

Variabilité de la réponse systémique

La réponse à un même stimulus infectieux va avoir des conséquences inter-individuelles très différentes. Pour prendre en compte cette variabilité, un concept récent se propose d'intégrer 4 éléments déterminant de la réponse à l'infection. Ce concept est connu sous l'anagramme PIRO : P pour 'prédisposition', I pour 'agent Infectieux', R pour 'Réponse systémique' et O pour 'dysfonction d'Organe' [23]. Il est évident que ces variables sont intimement liées. Néanmoins, l'item 'prédisposition' semble avoir un poids important dans la réponse systémique. Illustrée initialement par la susceptibilité à développer une infection chez des jumeaux [24], l'importance du patrimoine génétique a rapidement été précisée. Le polymorphisme de gènes codant pour des protéines de l'inflammation et la coagulation a été identifié comme intervenant dans la réponse et le pronostic des patients septiques [25,26]. Le vieillissement responsable du phénomène d'immuno-sénescence [27] est à l'origine d'une augmentation de l'incidence des infections dans les pays industrialisés où, malgré les progrès de la prise en charge, elles sont la seconde cause de décès en réanimation [28]. La problématique de l'impact des pathologies sous-jacentes significatives sur la réponse systémique est moins évidente, et il semble plus vraisemblable que les dysfonctions d'organes préalables à l'événement infectieux soient à l'origine de la surmortalité dans cette population [29].

Conclusion

La complexité de la physiopathologie du sepsis rend artificielle la proposition d'un schéma unique. Ceci explique que les interventions thérapeutiques visant à moduler la réponse systémique ont le plus souvent été mise en défaut, en particulier celles dirigées sur la régulation des phénomènes inflammatoires. Seule la modulation du système de la protéine C apporte actuellement un avantage thérapeutique dans le traitement du sepsis.

Références

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Thomas L. Germs. *N Engl J Med* 1972; 287:553-5.
3. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998;9:1-11.
4. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002;14:103-10.
5. Girardin E, Grau GE, Dayer J-M, Roux-Lombard P, 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.
6. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*. 2006; 368: 157-69.
7. Pruitt JH, Welborn MB, Edwards PD, et al. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. *Blood* 1996;87:3282-8.
8. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
9. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998;9:1-11.



10. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
12. Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudso CM, et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 1999;162: 4148-56.
13. Zeni F, Freeman BF, Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-100.
14. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
15. Heidecke C-D, Hensler T, Weighardt H, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am J Surg* 1999;178:288-92.
16. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol* 2000;1:496-501.
17. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992;101:816-23.
18. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:1853-9.
19. de Jonge E, Dekkers PE, Creasey AA, Hack CE, Paulson SK, Karim A, Kesecioglu J, Levi M, van Deventer SJ, van Der Poll T. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood*. 2000;95:1124-9.
20. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science*. 2002 ;296:1880-2.
21. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276:11199-203.
22. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
24. Sørensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318:727-32.
25. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Lossier MR, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul JL, Riche F, Leleu G, Arbibe L, Mignon A, Delpech M, Dhainaut JF. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA*. 1999;282:561-8.
26. Hermans PW, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, Hazelzet JA, de Groot R, Levin M. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet*. 1999;354:556-60.
27. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S504-12.
28. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
29. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S481-9.