52e congrès national d'anesthésie et de réanimation.
Infirmiers. Infirmier(e)s d'urgence
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Etats septiques graves : de la physiopathologie à la pratique

E. Kipnis, R. El Khamlichi, B. Vallet

Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale II, hôpital Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille cedex

*Correspondant : bvallet@chru-lille.fr

POINTS IMPORTANTS

- Sepsis, et états septiques graves (sepsis sévère ou grave, et choc septique), sont des entités arbitraires de gravité croissante d'un continuum clinico-biologique.
- Le pronostic des états septiques graves est conditionné par la prise en charge précoce notamment dans les structures d'urgence, et donc la reconnaissance difficile des formes les moins graves.
- La majorité de ces formes avant leur évolution en états septiques graves se rencontrent en dehors de la réanimation d'ou le rôle capital des professionnels de santé de l'urgence.
- L'épidémiologie du sepsis dans les structures d'urgence en France doit être étudiée afin d'optimiser la prise en charge.
- La physiopathologie des états septiques sévères repose sur des phénomènes lésionnels directs par le pathogène causal et indirects par une réaction immunitaire innée excessive et décompartimentalisée de l'hôte.
- Le choc septique est une inadéquation entre apport et besoins cellulaires en O_2 dont une traduction clinico-biologique est une $ScvO_2$ basse ≤ 65%.
- Les mécanismes de compensation physiologiques du choc servent de substrat aux signes clinico-biologiques de gravité précoces.
- Formes fulminantes, bactéries à Gram négatif, facteurs de virulence constituent les facteurs de gravité liés au pathogène.
- Terrains immunodéprimés au sens très large, et prédispositions génétiques et retard de prise en charge constituent l'essentiel des facteurs de gravité liés à l'hôte.

- La connaissance de tous ces éléments doit permettre d'individualiser la prise en charge des états septiques (démarche PIRO : *« Predisposition, Infection, Response, Outcome »*).

DEFINITIONS DU SEPSIS, SEPSIS GRAVE ET CHOC SEPTIQUE

Les états septiques sont caractérisés par l'hétérogénéité des terrains, des pathogènes responsables, des variations physiopathologiques, des présentations cliniques, du degré d'évolution lors de la prise en charge et des réponses aux thérapeutiques mises en œuvre. Cette extrême hétérogénéité rend nécessaire l'utilisation de définitions pour le continuum allant du syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) jusqu'au choc septique malgré leur caractère arbitraire et réducteur (Tableau 1). En dépit de leur manque de spécificité, ces définitions stratifient mieux le risque des patients septiques que de nouveaux scores tels que le *« Mortality in Emergency Department Sepsis »* (MEDS) score utilisé pour les patients admis aux urgences [1]. De manière plus pertinente, il serait plus adapté de connaître des signes clinico-biologiques prédictifs d'évolution d'un sepsis vers un sepsis grave ou un choc septique [2, 3]. A défaut, il apparaît également impératif de connaître tous les signes de gravité du sepsis, notamment les défaillances d'organe que l'on peut retrouver au sein du « Sepsis-related Organ Failure Assessment » SOFA score (http://www.sfar.org/scores/sofa.php), afin de permettre une prise en charge adaptée.

Tableau 1.- Définitions du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique.

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3°C ou < 36°C Pouls > 90 c/min, Fréquence respiratoire > 20 c/min, Glycémie > 7,7 mmol/L Leucocytes > 12 000/mm^3 ou < 4 000/mm^3 ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire >2 sec, Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	Syndrome de réponse inflammatoire systémique **+** infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis **+ :** lactatémie > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : - Respiratoire : PaO_2/FIO_2 < 300, - Rénale : créatininémie > 176 µmol/L, - Coagulation : INR > 1,5, - Hépatique : INR >4, Bilirubine > 78 µmol/L - Thrombocytopénie : < 10^5/mm^3, - Fonctions supérieures : Glasgow Coma Scale < 13,
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle persistante malgré Le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg

D'après la Conférence de Consensus SFAR, SRLF : Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu), Octobre 2003.

ÉPIDEMIOLOGIE DANS LES STRUCTURES D'URGENCE

L'incidence du sepsis dans la population générale est très difficile à évaluer et a été estimée entre 0,5 et 1,5/1000. L'incidence des états septiques graves à l'hôpital a été évaluée à 6 pour 1000 admissions à l'hôpital en 1996 avec plus de la moitié des cas de sepsis grave recensés hors réanimation [4]. En effet, si l'incidence du sepsis est élevée en réanimation jusqu'à 50% dans certaines séries, il s'agit surtout de sepsis survenant en réanimation puisque les états septiques graves représentent environ 10% des admissions en réanimation [5]. Le véritable enjeu se situe donc aux urgences en amont des états septiques liés aux infections nosocomiales de réanimation et des patients multidéfaillants nécessitant une admission en réanimation. C'est justement à partir d'une étude centrée sur la prise en charge des états septiques graves dans un service d'urgence Nord-Américain [6] qu'à été développé le principe de prise en charge ciblée précoce (« Early Goal Directed Therapy ») sur laquelle repose l'essentiel de la prise en charge actuelle des premières heures[7], à l'image des « golden hours » du patient traumatisé grave. Les foyers infectieux les plus fréquents sont respiratoires (50%) ou intra-abdominaux (25%) [8]. L'incidence des états septiques graves semble en augmentation [4, 8], d'une part du fait d'une sensibilisation permettant une meilleure identification et, d'autre part du fait d'un nombre accru de personnes à risque par vieillissement de la population, utilisation grandissante de thérapeutiques immunosuppressives telles que les anti-TNF et un recours plus répandu aux procédures invasives. Par contre, le pronostic des états septiques graves semble en constante amélioration avec une mortalité de 48,3% en 1996 contre 44,7% en 2004, et 30,8% en 2008 [4, 8, 9] laissant espérer un effet des progrès de prise en charge. Il en découle des campagnes nationales et internationales [7] pour la mise en application des différentes stratégies d'optimisation avec pour objectif une réduction absolue de 25 % de la mortalité du sepsis grave sur cinq ans. Il manque toutefois à la France, une vision claire de l'épidémiologie du sepsis dans les SAU et autres structures d'urgence alors qu'il est clair que c'est au sein de ces structures que pourra s'effectuer une grande part de cette diminution de la mortalité.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU CHOC

L'état de choc se définit physiopathologiquement comme une inadéquation les apports en oxygène aux tissus et les besoins et l'utilisation cellulaire de l'oxygène au niveau des tissus. Les mécanismes physiopathologiques aboutissant à cet état restent imparfaitement compris en raison de la complexité des lésions induites

par les pathogènes et les réactions de l'immunité innée de l'hôte en rapport, notamment inflammation, coagulation et immunosuppression [10 , 11].

Face à l'agression par le pathogène et aux lésions cellulaires et tissulaires directement induites, la réaction de l'organisme est déclenchée par des systèmes de reconnaissance du pathogène et du danger [12]. Ces systèmes de reconnaissance sont des récepteurs de motifs moléculaires (Pattern Recognition Receptors) membranaires (Toll-Like Receptors et Mannose Receptors), cytosoliques (NOD-Like Recpetors) ou secrétés (récepteurs du complément, collectines, pentraxines, lipide transférases, et peptidoglycan recognition proteins, et mannan-binding lectin). Ces systèmes reconnaissent une grande variété de ligands appelés motifs moléculaires issus soit des pathogènes (composants de paroi des bactéries tels que le lipopolysaccharide, des glycoprotéines de paroi, l'acide lipoteichoique, la flagelline, des composants de paroi fongique tels que bêta-glucanes ou le matériel génétique viral), les Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), ou des motifs molécules endogènes produites lors du stress, les Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs). Ces récepteurs coordonnent, par activation de multiples cascades de signalisation aboutissant à la translocation de facteurs de transcription tels que NFkB modulant la synthèse de cytokines et autres médiateurs inflammatoires, de nombreuses réponses, toutes faisant partie de la réaction immunitaire innée, afin de circonscrire le foyer infectieux, limiter les lésions, éliminer le pathogène et démarrer les processus de réparation tissulaire [13]. Ainsi les mécanismes mis en jeu (inflammation, coagulation, complément, recrutement, activation de cellules immunitaires, et synthèse de médiateurs) sont des phénomènes bénéfiques et appropriés permettant l'homéostasie lorsque modérés et surtout limités, à la fois par des systèmes de régulation interne à chaque voie, à l'image de l'équilibre entre coagulation et inhibiteurs, ou limités par des systèmes plus larges comme les réponses anti-inflammatoires et immunosuppressives également mises en jeu lors de la réponse immunitaire innée [11]. En revanche, dans les cas d'évolution vers les états septiques graves, non seulement la réponse immunitaire innée de l'hôte est excessive, mais elle est également extensive, se décompartimentalisant au-delà du site du foyer infectieux pour s'étendre à l'organisme entier. De plus la réponse innée s'amplifie par perte des équilibres internes à chaque système et même par boucles d'amplification entre les différents systèmes, entre inflammation et coagulation par exemple [14]. Dès lors, au lieu de remplir une fonction de limitation des lésions, d'élimination du pathogène et d'initiation de la réparation, ces phénomènes d'inflammation, de coagulation et d'activation cellulaire excessive sont eux-mêmes des déterminants majeurs de lésions cellulaires, tissulaires épithéliales et endothéliales et de défaillances d'organe notamment par troubles macro- et surtout microcirculatoires [15].

Lors des états septiques sévères réanimés, s'ajoutent aux précédents mécanismes des troubles liés aux phénomènes d'ischémie-reperfusion qui contribuent de manière majeure aux lésions et défaillances. De plus, les réactions anti-inflammatoires et immunosuppressives, notamment de l'immunité adaptative, sensées tenir la réaction immunitaire innée à l'équilibre, sont, elles aussi, excessives ou dysfonctionnelles, entraînant un état d'immunosuppression favorisant les infections nosocomiales tout en échouant dans le maintien de l'homéostasie [14, 16]. Enfin, l'atteinte se situe également au sein de la machinerie cellulaire avec une dysfonction mitochondriale septique entraînant un trouble direct de l'utilisation cellulaire de l'oxygène.

Le lien qui peut être établi entre ces phénomènes physiopathologiques fondamentaux et leur traduction clinique se fait par les troubles macro- et microcirculatoires, les tentatives physiologiques de compensation de l'organisme, et l'échec de ces mécanismes aboutissant à l'hypoperfusion avérée puis les défaillances des organes et l'expression à degrés variables de ces défaillances jusqu'au décès en l'absence de traitement. La quasi-totalité des médiateurs synthétisés au cours des états septiques graves entraînent des troubles macrocirculatoires par le biais de la veinoplégie et donc diminution retour veineux et diminution du débit cardiaque. Cette hypovolémie relative par augmentation du contenant est aggravée par une hypovolémie vraie du fait des phénomènes de fuite capillaire majeurs liés aux lésions endothéliales directes par le pathogène et indirectes par dysfonction endothéliale liée à l'interaction inflammation/coagulation. Face à cette diminution du retour veineux, l'organisme réagit afin de maintenir le débit cardiaque en accélérant le rythme cardiaque. Cette tachycardie est donc un signe de sévérité du sepsis. D'autre part, il y a une redistribution des flux sanguins vers les organes « vitaux » (cœur et cerveau) à partir d'organes « sacrifiés » (peau, territoire splanchnique et reins notamment) par des mécanismes de vasoconstriction, initialement efficaces, des circulations régionales. Les signes cliniques d'hypoperfusion de ces territoires (marbrures et oligo-anurie surtout) sont donc des signes de gravité précoces témoignant encore de tentatives de compensation physiologique.

Dès ce stade critique, l'hypoperfusion tissulaire par défaillance macrocirculatoire entraîne une délivrance en oxygène aux tissus insuffisante, d'autant plus que ceux-ci sont dans une situation de demande augmentée dans ce contexte d'agression et de mise en route de mécanismes de compensation. Le déséquilibre apport/demande en oxygène se traduit par une crise énergétique cellulaire et une situation qualifiée de dysoxie. Sur le plan clinico-biologique, cette inadéquation se traduit par une diminution de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) ≤ 65% et une augmentation de la lactatémie. En effet, au niveau des tissus hypoperfusés et dysoxiques l'utilisation du lactate dans le but de synthèse d'ATP est inefficace. Il se produit une accumulation d'ions H+ et de lactate intracellulaire responsable de l'apparition d'une acidose métabolique

avec hyperlactatémie tous deux signes de gravité majeure au cours du sepsis. Cette acidose métabolique se traduit cliniquement précocement par une polypnée de compensation qui constitue également un signe de gravité et, plus tardivement par une résistance de l'instabilité hémodynamique aux amines du fait de la profondeur de l'acidose et de l'apparition d'une artérioplégie. Aux troubles macrocirculatoires se surajoutent ensuite les troubles microcirculatoires et d'ischémie-reperfusion aggravant l'hypoperfusion tissulaire et aboutissant aux défaillances d'organe dont les traductions clinico-biologiques sont détaillées ailleurs. Enfin, à un stade plus tardif et évolué apparaît un trouble croissant d'utilisation cellulaire de l'oxygène dont la traduction clinico-biologique est une réascension de la $ScvO_2$ alors même que l'hyperlactatémie s'aggrave et que le patient se dégrade.

FACTEURS DE GRAVITE LIES A L'AGENT ET A L'HOTE

L'exemple type de facteurs de gravité liés au pathogènes sont les formes fulminantes d'infection aboutissant au décès en parfois quelques heures en l'absence de traitement adéquat immédiat tels que le purpura fuliminans méningoccique ou pneumococcique, les fasciites nécrosantes à streptocoques du groupe A bêta hémolytiques [17] ou encore de rares cas de colites fulminantes à *Clostridium difficile*. Le caractère fulminant de ces infections est au moins en partie du à des systèmes biologiques dits facteurs de virulence qui peuvent également être responsables de la virulence particulière de certaines souches d'autres bactéries occasionnant des infections graves moins caricaturales telles que le la leucocidine de Panton-Valentine du Staphylocoque doré résistant à la méthicilline « communautaire » USA300 hypervirulent [18] ou encore de l'exotoxine ExoU de *Pseudomonas aeruginosa* [19]. Un facteur de gravité supplémentaire du pathogène est lié à sa capacité d'échapper au mécanismes de détection et de réponse de l'hôte voire de les subvertir à l'image de nombreux germes intracellulaires dont *L. pneumophila* [20]. Si l'on s'intéresse de manière globale aux facteurs de risque d'évolution d'un sepsis vers un sepsis grave ou choc septique il à été montré que les bactéries Gram négatifs aérobies et Gram positifs sont en elles-mêmes des facteurs de risque d'évolution vers le sepsis sévère [3]. De plus, le site infecté est-il un facteur de gravité avec la pneumonie, la péritonite et la bactériémie comme facteurs de gravité [3].

Du côté de l'hôte, toute immunodépression est un facteur aggravant que la cause soit médicamenteuse (corticoïdes, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, anti-TNF, traitements antirejet…), liée à une pathologie chronique (diabète, dénutrition, cirrhose…), à une pathologie aiguë (chirurgie majeure ou urgente, polytraumatisme, brûlés, pancréatite aiguë…), la liste étant non exhaustive.

De manière plus récente, il a été mis en évidence des terrains génétiques individuels prédisposant au sepsis ou à des formes graves d'infection [21], notamment liés à des polymorphismes génétiques de susceptibilité au sepsis même l'application clinique de telles approches reste difficile tant que le screening génomique ne devient pas une technique de routine [22].

CONCLUSION

Une meilleure connaissance de la physiopathologie du sepsis devrait permettre de mieux caractériser individuellement un patient quant aux phénomènes et aux dysfonctions en cours à un moment donné de sa prise en charge et d'adapter en conséquence la stratégie thérapeutique. C'est ce qui, de manière très modeste, est déjà mis en pratique par une approche de physiologie appliquée au lit du patient (explorations hémodynamiques macro- ou microcirculatoires non invasives, monitorage de la $ScvO_2$, suivi de biomarqueurs tels que la procalcitonine…), mais qui devrait prendre son essor à l'avenir avec le développement de la génomique à la recherche de prédispositions, de biomarqueurs caractérisant l'infection et la réponse de l'hôte et une thérapeutique individualisée intégrée dans une approche du type PIRO (*« Predispostion, Infection, Response, Outcome »*) [23].

REFERENCES

[1] Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: The mortality in the emergency department sepsis (meds) score. J Emerg Med 2009;37:319-27.

[2] Martin C, Brun-Buisson C. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Ann Fr Anesth Réanim 2007;26:53-73.

[3] Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:461-8.

[4] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in icus and wards of 24 hospitals. French bacteremia-sepsis study group. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:617-24.

[5] Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. Crit Care 2004;8:222-6.

[6] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.

[7] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.

[8] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. Episepsis: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in french intensive care units. Intensive Care Med 2004;30:580-8.

[9] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010;36:222-31.

[10] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.

[11] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. Crit Care Med 2009;37:291-304.

[12] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010;140:805-20.

[13] Liu SF, Malik AB. Nf-kappa b activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290:L622-L45.

[14] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-91.

[15] Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. Crit Care 2004;8:462-8.

[16] Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. J Mol Med 2008;86:495-506.

[17] Legrand M, Klijn E, Payen D, Ince C. The response of the host microcirculation to bacterial sepsis: Does the pathogen matter? J Mol Med 2010;88:127-33.

[18] Loffler B, Hussain M, Grundmeier M, Bruck M, Holzinger D, Varga G, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. PLoS Pathog 2010;6:e1000715.

[19] Lee VT, Smith RS, Tummler B, Lory S. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. Infect Immun 2005;73:1695-705.

[20] Diacovich L, Gorvel JP. Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. Nat Rev Microbiol 2010;8:117-28.

[21] Joram N, Lopez E, Texereau J, Mira JP. [Genetic polymorphisms and infections]. Med Mal Infect 2006;36:314-21.

[22] Sutherland AM, Walley KR. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. Crit Care 2009;13:210.

[23] Opal SM. Concept of piro as a new conceptual framework to understand sepsis. Pediatr Crit Care Med 2005;6:S55-60.