

CHAPITRE 50

Définition de l'agression, défaillance multiviscérale

D. du Cheyron, S. Goursaud, C. Daubin

PLAN DU CHAPITRE

- Définition générale de « l'agression »
- Déterminants de l'agression bactérienne
- Coordination et régulation de l'expression des facteurs de virulence
- Conséquences tissulaires de la réponse inflammatoire
- Conclusion

Définition générale de « l'agression »

L'agression de l'organisme est pluriforme :

- traumatismes, contusions, plaies, etc. ;
- agression chimique exogène : gaz inhalés, caustiques ;
- agression chimique endogène : pancréatite ;
- brûlures, électrocution, etc. ;
- agression microbienne directe ou indirecte (bactéries, virus, parasites, etc.).

En réanimation médicale, cette dernière circonstance est la plus fréquente. Toutefois, la réponse de l'organisme à l'agression a une voie commune : la réponse « inflammatoire », quelle que soit la nature initiale du dommage tissulaire.

Ce chapitre abordera :

- les déterminants de l'agression bactérienne ;
- les conséquences tissulaires de la réponse inflammatoire, immunologique et vasculaire conduisant à la défaillance multiviscérale, c'est-à-dire les conséquences lésionnelles de l'immunité innée.

En revanche :

- les aspects cellulaires immunologiques de la réponse inflammatoire seront développés ultérieurement ainsi que la réponse vasculaire à l'agression (voir [chapitres 51](#)) et [52](#)) ;

- les réponses métaboliques et hormonales seront traitées séparément (voir [chapitres 55](#) et [chapitres 56](#)).

Déterminants de l'agression bactérienne

La relation d'un hôte avec les bactéries qu'il héberge est habituellement harmonieuse mais il est des cas où elle peut devenir conflictuelle. Le tableau infectieux qui se développe alors est souvent le simple résultat d'une rencontre malencontreuse et fortuite entre une bactérie virulente et le patient. La virulence d'une bactérie, capacité particulière d'agression vis-à-vis de son hôte par l'envahissement de ses tissus ou la production de substances nocives, résulte de l'effet combiné de plusieurs facteurs, essentiellement des toxines (« poisons » bactériens), des enzymes et des constituants bactériens. Ailleurs, c'est de l'affaiblissement des défenses de l'hôte que va découler l'infection par des bactéries commensales habituellement non pathogènes. Ces bactéries vivent en équilibre avec l'hôte sain et c'est la rupture de cet équilibre qui rend la bactérie opportuniste et soudain agressive. Dans ce cas, la quantité de bactéries nécessaire pour provoquer l'infection (dose infectante) est souvent beaucoup plus importante que dans le cas des bactéries virulentes. L'hôte réagit en mettant en jeu une série de moyens de défense spécifiques et non spécifiques pour éliminer les bactéries et neutraliser les poisons qu'elles produisent. Les conséquences plus ou moins graves de l'agression bactérienne vont être liées non seulement aux caractéristiques intrinsèques de la bactérie en cause mais aussi à la réponse de l'hôte qui peut être insuffisante, excessive ou non adaptée et être ainsi à l'origine d'un cercle vicieux d'événements néfastes. Les stratégies développées par les bactéries pour se multiplier chez un hôte et échapper aux systèmes de défense de l'organisme sont multiples. Si les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif sont les unes comme les autres responsables de choc et défaillances multiviscérales, les différences de structure entre ces bactéries leur confèrent certaines spécificités. Chez les bactéries à Gram négatif, le rôle de la structure superficielle de leur paroi, l'endotoxine, dans la genèse du choc septique est bien connu. L'absence de cette structure chez les bactéries à Gram positif est largement compensée par la présence d'autres structures superficielles comme les acides lipotéichoïques, des protéines qui semblent avoir des effets biologiques en partie semblables à ceux de l'endotoxine, ainsi que par un arsenal varié de toxines [1]. Ces bactéries apparaissent souvent mieux armées que les bactéries à Gram négatif pour envahir les tissus de leur hôte et stimuler une prompt réponse phagocytaire. Bien que nos connaissances sur les mécanismes du choc dû aux bactéries à Gram positif soient récentes et encore insuffisamment approfondies, il semble bien qu'ils soient multifactoriels, ce qui rend en conséquence le choc plus difficile à prévenir et à traiter.

Lipopolysaccharide ou endotoxine des bactéries à Gram négatif

C'est Boivin et Mesrobian en 1933 qui ont extrait de bactéries à Gram négatif tuées le facteur responsable de leur toxicité [2]. Le terme d'endotoxine est plus ancien puisqu'il revient à Pfeiffer en 1892 ; il était alors opposé aux exotoxines excrétées dans le milieu extérieur et apparaît aujourd'hui comme impropre puisque les endotoxines peuvent être libérées pendant toute la vie de la bactérie dans le milieu environnant.

Structure

Le lipopolysaccharide constitue la structure superficielle de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Bien que quasi universelle chez ce groupe de bactéries, cette structure a été surtout étudiée chez les entérobactéries. Il est démontré que le lipopolysaccharide injecté à lui seul chez un animal provoque un choc septique de la même façon que l'injection d'entérobactéries entières vivantes ou tuées, ou d'extraits bruts de paroi bactérienne. Le lipopolysaccharide est une macromolécule complexe comportant trois régions unies par des liaisons covalentes, une chaîne latérale (polysaccharides O), un noyau central et le lipide A (fig. 50.1 et 50.2).

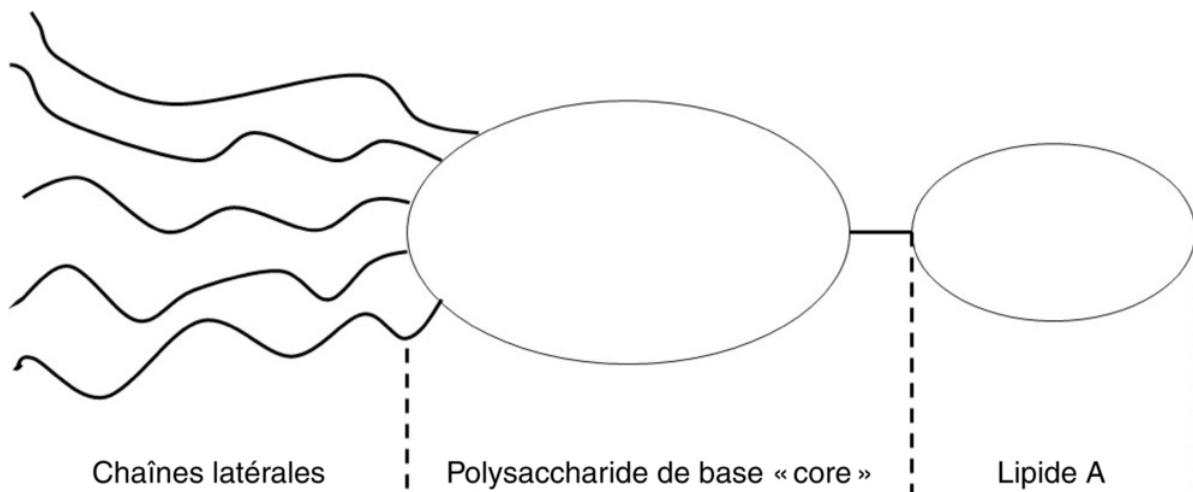


FIG. 50.1 Représentation schématique du lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif. La région la plus à gauche représente les chaînes latérales composées de polysaccharides O. La région centrale (core) sert d'ancrage au polysaccharide A et est liée au lipide A. La partie droite représente le lipide A.

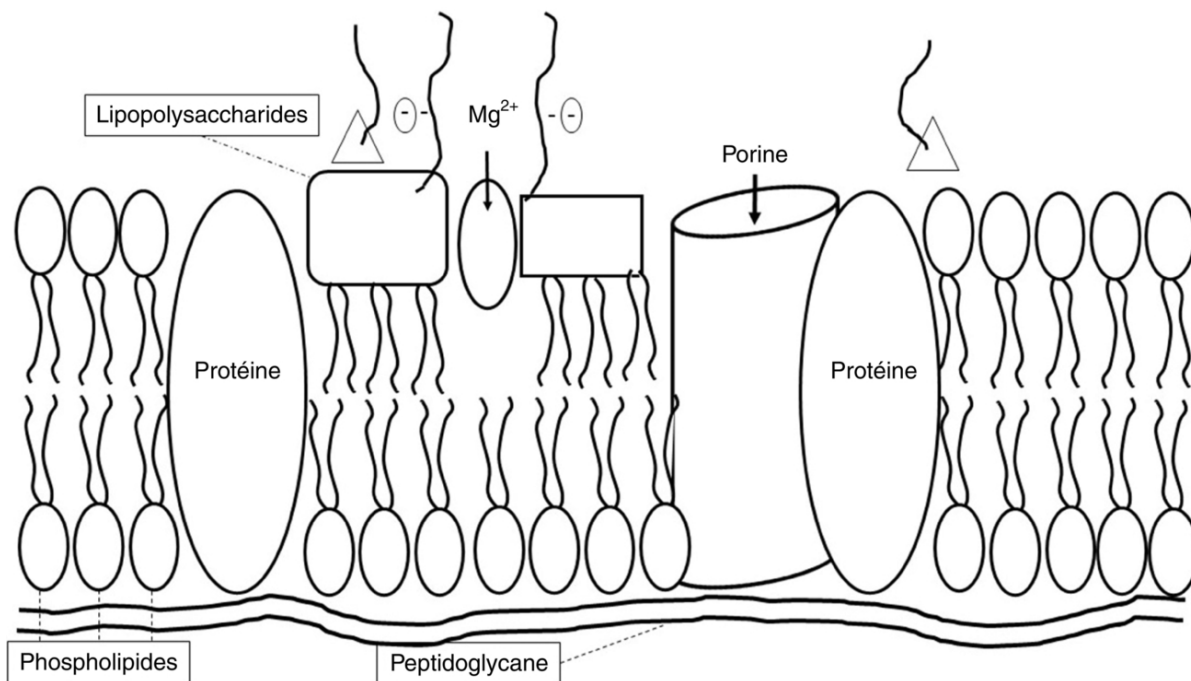


FIG. 50.2 Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif.

Au-dessus du peptidoglycane (bas du schéma) est située la membrane externe. Cette membrane comporte des phospholipides formant un feuillet bimoléculaire hydrophobe, le lipopolysaccharide avec ses trois régions et des protéines. Les molécules de lipopolysaccharides sont liées entre elles par des ions Mg^{2+} qui assurent la stabilité de l'ensemble. Parmi les protéines, les porines, petits canaux permettant le passage de petites molécules hydrophiles à travers la membrane, sont les plus importantes. (Illustration : G. Blanchet.)

La région I est une chaîne latérale composée de polysaccharides O. Ces polysaccharides sont antigéniques (antigènes O) [3]. Ils forment une région hypervariable composée d'une répétition de sous-unités saccharidiques comportant chacune 2 à 6 sucres. La nature et le mode de liaison des saccharides sont responsables de la spécificité de ces antigènes. Ainsi, de très nombreux sérotypes sont décrits chez les salmonelles et *Escherichia coli*. Si la composition de chaque unité est constante chez un même sérotype, le

nombre de répétitions des unités dépend des conditions de culture. La région II ou noyau central (*core* en anglais) comporte deux parties, l'une externe et l'autre interne. La partie externe (*outer core*) est faite de D-glucose, de D-galactose et de N-acétyl-D-galactosamine et ancre l'antigène O. La partie interne (*inner core*) est constituée d'acide 3-déoxy-D-manno-octulosonique (KDO), d'heptose, de phosphate et d'éthanolamine phosphate. Elle est liée au lipide A.

Le lipide A est commun à l'ensemble des bactéries à Gram négatif. C'est un phosphoglycolipide composé de glucosamine-disaccharide phosphorylée sur laquelle se branchent des acides gras à chaînes longues. Il est en grande partie responsable de la toxicité du lipopolysaccharide.

Les bactéries à Gram négatif possédant un lipopolysaccharide complet donnent en culture sur gélose des colonies brillantes et lisses (*smooth*). Certains mutants obtenus *in vitro* peuvent être dépourvus de polysaccharides O. Les colonies correspondantes apparaissent alors rugueuses (*rough*). Leur lipopolysaccharide, ou antigène R, comprend le polysaccharide de base plus ou moins complet et le lipide A. Différents mutants ont été décrits, de Ra à Re, qui se présentent sous forme de plus en plus dépouillée, le mutant Ra possédant un noyau central entier et le type Re étant dépourvu d'heptose [3]. Certains de ces mutants ont été largement utilisés dans les modèles expérimentaux et dans la production d'anticorps monoclonaux antilipide A [4]. Ils ont permis de montrer que les chaînes latérales polysaccharidiques empêchaient la reconnaissance du noyau central et du lipide A par les anticorps antilipide A et inhibaient la capacité lytique du complément.

Effets de l'endotoxine

La toxicité du lipopolysaccharide n'est pas directe mais apparaît *via* la production de cytokines qu'il provoque. Une démonstration en est le score déterminé par l'addition des taux de TNF-alpha, IL-bêta, IL-6 et lipopolysaccharide qui croissent parallèlement à la mortalité des patients [5]. La cascade d'événements qui résulte de cette activation de la production de cytokines survient dans les tissus infectés mais peut aussi survenir dans le sang conduisant à un syndrome de choc septique. Ainsi, paradoxalement, les effets du lipopolysaccharide peuvent être soit favorables soit nocifs pour le patient infecté par une bactérie à Gram négatif. La quantité de lipopolysaccharide intervient dans la modulation de ces effets. Quand il est produit localement en faible quantité, la plupart de ses effets vont stimuler les défenses de l'hôte. Quand il est produit en grande quantité, les cascades d'événements déclenchés conduisent à des altérations vasculaires endothéliales à l'origine des défaillances multiviscérales.

L'activation des cytokines nécessite une fixation sur les cellules de l'inflammation, en particulier les monocytes. Ce processus se fait en plusieurs étapes. Le lipopolysaccharide se lie à une protéine plasmatique (LBP, *lipopolysaccharide-binding-protein*). Ce complexe reconnaît le récepteur CD14 des monocytes et des macrophages [6]. La transduction du signal permet l'activation cellulaire. À fortes concentrations, un déclenchement direct du signal par le lipopolysaccharide par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié paraît pouvoir se faire.

Les effets biologiques du lipopolysaccharide sont très nombreux [7]. Ainsi, il provoque les réponses immunitaires spécifiques, en particulier une synthèse prolongée d'IgM et il déclenche une inflammation locale bénéfique en stimulant la leucopoïèse et la production de cytokines par diverses cellules inflammatoires (macrophages ou polynucléaires neutrophiles). Il a été aussi montré qu'il augmentait de façon non spécifique la résistance de l'animal à l'égard d'infections bactériennes et virales. En plus d'activer les médiateurs par l'intermédiaire des polynucléaires, macrophages et cellules endothéliales, le lipopolysaccharide active également la coagulation et le complément. Ces effets sont produits directement sans l'intervention de médiateurs. Dans la coagulation, le lipopolysaccharide active la bradykinine par l'intermédiaire du facteur XII ce qui entraîne un effet de vasodilatation et de fuite plasmatique. Au niveau du système du complément, la fraction C5a va stimuler des phénomènes inflammatoires dont une vasodilatation.

Il a été avancé que certains antibiotiques pourraient paradoxalement aggraver l'état des patients en entraînant une lyse bactérienne rapide et donc une libération massive d'endotoxine circulante (ex. : syndrome hémolytique et urémique typique). La pertinence clinique de ce phénomène, discutée depuis longtemps, est mise en doute. En fait, la vision d'une libération d'endotoxine bactérienne se manifestant brutalement à la mort de la bactérie est fautive puisque l'on sait que cette libération survient tout au long de sa croissance sans dommage pour elle.

Constituants pariétaux des bactéries à Gram positif

Indiscutablement, les structures pariétales des bactéries à Gram positif sont impliquées dans la genèse du choc et de la défaillance multiviscérale dus à ces bactéries. Cependant, nos connaissances quant aux mécanismes et aux voies d'activation des médiateurs cellulaires et humoraux mis en jeu sont parcellaires.

Des effets de choc septique et d'altérations tissulaires sont observés avec l'injection à l'animal de bactéries entières tuées, comme celle de *Staphylococcus epidermidis* au lapin [8]. Plus que le peptidoglycane, ce sont les structures superficielles des bactéries à Gram positif comme les acides lipotéichoïques des coques à Gram positif et la protéine M des streptocoques du groupe A qui jouent un rôle. Des préparations d'acides lipotéichoïques à partir d'organismes aussi variés que *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, le pneumocoque, le streptocoque du groupe A et *Streptococcus sanguis* induisent la production de cytokines [9]. D'une façon générale, les composants de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif stimulent la production de cytokines, le système du complément et les systèmes de contact cellulaire (prékallitréine) [7]. La protéine M des streptocoques du groupe A protège cette bactérie de la phagocytose et est un des éléments essentiels de la virulence de cette bactérie.

Il est probable que les composés de la paroi des bactéries à Gram positif mettent en jeu la production de cytokines par l'intermédiaire du même récepteur que celui de l'endotoxine. Cependant, la réponse de la cellule va être sensiblement différente. Ainsi, la production de TNF est relativement faible, aussi bien dans les modèles animaux expérimentaux que dans les études cliniques, ce que confirme la piètre efficacité des thérapeutiques anti-TNF lors du choc dû à ces bactéries [1].

Toxines

Depuis l'isolement de la toxine diphtérique par Roux et Yersin en 1888, le rôle des toxines bactériennes a été largement reconnu comme facteur essentiel de virulence chez les bactéries à Gram positif et chez certaines bactéries à Gram négatif [10]. Les principaux symptômes de maladies comme le botulisme, le choléra, la maladie du charbon, la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et les syndromes hémolytique et urémique dus à certains colibacilles sont liés à la production de toxines. Les toxines exercent leurs effets de différentes façons. Elles agissent en endommageant la paroi bactérienne ou en inhibant les synthèses protéiques ou en perturbant la signalisation intracellulaire ou en inhibant le relargage de neurotransmetteurs ou en stimulant la réponse immunitaire de l'hôte. Les toxines qui ont un rôle dans la constitution du syndrome de choc toxique ou comme cofacteurs de gravité sont présentées ci-dessous selon leur mode d'action principal. En fait, les toxines ont souvent des modes d'action secondaires qui rendent leurs effets multiples. Il faut aussi garder présent à l'esprit que la plupart des connaissances que nous avons sur les toxines dérivent d'études *in vitro* ou de l'expérimentation animale plus que d'études chez l'homme et que certains effets décrits pourraient être liés aux conditions expérimentales.

Toxines qui endommagent les membranes cellulaires et l'organisation tissulaire

De nombreuses substances sécrétées par les bactéries peuvent endommager la membrane cytoplasmique ou la matrice extracellulaire des cellules eucaryotes, ce qui peut avoir pour effet de lyser les cellules cibles et de favoriser la diffusion bactérienne dans les tissus.

Ces substances sont soit des enzymes qui dégradent des composés de la membrane des cellules soit des cytotoxines qui forment des pores dans la membrane cellulaire.

Les enzymes en cause sont des collagénases, des hyaluronidases et des phospholipases bactériennes qui permettraient surtout l'extension des lésions tissulaires et agiraient comme cofacteurs de gravité. Un exemple de phospholipase est la toxine alpha de *Clostridium perfringens* (létale pour l'animal) qui hémolyse les globules rouges et induit un choc. Elle a aussi d'autres effets de dépression myocardique et de sensibilisation des polynucléaires à des activateurs [11]. Les *Clostridium* produisent également des collagénases qui coopèrent avec les autres facteurs favorisant l'envahissement des tissus [12]. Un autre exemple bien connu est celui de la streptokinase des streptocoques du groupe A qui catalyse la conversion du plasminogène en plasmine, dissout les caillots et va ainsi favoriser la diffusion tissulaire des bactéries. De plus, cette enzyme est responsable d'une production de bradikinine par une activation indirecte de collagénases et protéases.

Les toxines formant des pores dans les membranes agissent pour la plupart en insérant dans la membrane plasmique des cellules une protéine transmembranaire qui va perturber les échanges ioniques entre les milieux externes et internes. Différents types de toxine peuvent être considérés selon leur structure et leur mode d'action. Les principaux sont montrés dans le [tableau 50.1](#). Il s'agit des toxines RTX (*repeats in toxin*) des bactéries à Gram négatif qui rassemblent des adénylates cyclases (*Bordetella pertussis*), des hémolysines et des leucotoxines [13], des toxines synergo-hyménotropes des staphylocoques, des cytolysines thiol-activables, et enfin de l'alpha toxine de *Staphylococcus aureus*. Nous nous intéresserons ici aux trois derniers types qui interviennent dans le pouvoir pathogène des staphylocoques, streptocoques du groupe A et pneumocoques.

Tableau 50.1**Exemples de toxines responsables de formation de pores ou à activité de superantigènes produites par des bactéries responsables d'infections graves en réanimation.**

Espèce bactérienne (toxine)	Cible	Tableau clinique
Destruction des membranes cellulaires		
<i>Clostridium perfringens</i> (perfringolysine)	Cholestérol	Gangrène gazeuse
<i>Clostridium septicum</i> (septicolysine)	Cholestérol	Gangrène
<i>Escherichia coli</i> (et autres bacilles à Gram négatif) (hémolysine)	Membrane cellulaire	Infection urinaire
<i>Listeria monocytogenes</i> (listériolysine)	Cholestérol	Listérioses
<i>Staphylococcus aureus</i> (α -toxine)	Membrane cellulaire	Suppurations
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumolysine)	Cholestérol	Pneumococcies
Superantigènes		
<i>Staphylococcus aureus</i> (entérotoxines, toxine exfoliatrice)	TCR et CMH II	Intoxication alimentaire Syndrome de Ritter
Toxine TSST-1	TCR et CMH II	Syndrome de choc toxique
<i>Streptococcus pyogenes</i> (exotoxines pyrogènes SPE)	TCR et CMH II	Syndrome de choc toxique

CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; TCR : *T cell receptor* (récepteur des lymphocytes T) ; TSST : *toxic shock syndrome toxin*.

Les toxines synergo-hyménotropes de staphylocoques ou toxines SHT tirent leur nom du fait qu'elles ont un tropisme pour les membranes (*hymen* en grec) et qu'elles sont composées de deux protéines synthétisées indépendamment qui se fixent de façon synergique à la surface des cellules. Il s'agit d'une désignation nouvelle pour des toxines connues depuis longtemps chez les *S. aureus*, la toxine (hémolysine) gamma et la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) [14]. La première est produite par 98 % des souches, alors que la seconde ne l'est que par 2 % [15]. L'activité toxique nécessite l'action des deux composés de la toxine SHT qui se fixent de façon séquentielle à la surface de cellules cibles (érythrocytes, polynucléaires, monocytes et macrophages) [14]. Elles seraient capables de se polymériser et de former un canal transmembranaire [16]. La formation de ce canal chez les polynucléaires a pour effet de provoquer l'entrée d'ions calcium dans les cellules (en présence d'ions calcium extracellulaires), la production des médiateurs de l'inflammation grâce à l'activation de la protéine G, une sidération secondaire des cellules et au final une lyse cellulaire. L'activité pro-inflammatoire de la toxine gamma de *S. aureus* est particulièrement marquée. La toxine LPV (action synergique de 2 composés formant des pores, LukS-PV et LukF-PV) semble avoir un rôle plus spécifique dans la survenue des lésions cutanées nécrotiques puisque beaucoup de souches isolées à partir d'infections de ce type (40 % des abcès primitifs et 86 % des furoncles) la produisent, ce qui contraste avec l'observation de la rareté de cette toxine chez les souches de *S. aureus* isolées sur d'autres prélèvements divers, notamment ostéo-articulaires et pulmonaires [14, 15]. La toxine LPV aurait pour effets une stimulation intense des polynucléaires, alors moins opérants pour la phagocytose, et leur lyse accélérée. Une phagocytose devenue moins efficace et la destruction des polynucléaires expliqueraient l'extension des lésions et l'évolution dermonécrotique.

Les cytolysines thiol-activables sont produites par de nombreuses bactéries à Gram positif (tableau 50.1). La streptolysine des streptocoques du groupe A et la pneumolysine des pneumocoques sont des exemples à côté d'autres toxines du même type produites par *Listeria monocytogenes* et les *Clostridium*. Ces toxines se caractérisent par leur sensibilité à l'oxygène et l'activation de leur cytotoxicité par des substances comportant des groupements thiol. Elles agissent en se liant avec les résidus cholestérol des membranes des cellules eucaryotes puis modifient le feuillet externe de la membrane cellulaire et induisent la lyse cellulaire. La lyse est due à la polymérisation des structures lipido-protéiques et à la formation de pores qui en résulte.

À concentration faible, non lytique, la pneumolysine a plusieurs autres effets qui ont été démontrés *in vitro* [17]. Elle stimule la production de TNF- α , d'IL-1 β , inhibe les battements des cils des cellules épithéliales respiratoires, inhibe la migration des polynucléaires neutrophiles et la prolifération lymphocytaire et active la voie classique du complément. Ce sont essentiellement les effets sur l'activation du complément, la stimulation de production de cytokines et l'épithélium respiratoire qui emballeraient le processus inflammatoire survenant lors des infections dues au pneumocoque.

La toxine (hémolysine) alpha de *S. aureus* est un exemple typique des cytotoxines formant des pores [18]. L'expression de cette toxine est sous la dépendance d'un système de régulation dénommé *agr* (*accessory gene regulator*) sensible à des facteurs environnementaux (conditions de culture et densité bactérienne). La toxine alpha de *S. aureus* est un heptamère de 232 kDa en forme de champignon inséré dans la membrane. La tête du champignon est à la surface de la membrane cellulaire et le pied est inséré dans la membrane formant un canal transmembranaire. La toxine a pour cible de nombreuses cellules humaines dont les monocytes, les lymphocytes, érythrocytes, cellules épithéliales et plaquettes. L'action de cette toxine se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps, les sous-unités de la toxine se fixent sur la membrane cellulaire par l'intermédiaire du cholestérol ou de la phosphatidylcholine présents dans la bi-couche lipidique ou éventuellement d'un récepteur hypothétique. Une polymérisation des sous-unités toxiques s'ensuit ainsi que des changements conformationnels. Ceux-ci aboutissent à la formation du pied du champignon qui vient s'insérer dans la membrane. Le pore ainsi constitué permet l'entrée et le flux d'ions et de petites molécules. Les changements de pression osmotique qui en découlent vont fortement perturber les cellules, jusqu'à une possible lyse. Si la formation de pores est un mécanisme d'action essentiel de la toxine, d'autres effets d'accompagnement sont ici encore observés dont la production des médiateurs de l'inflammation et de cytokines.

Toxines qui sont des superantigènes

Les superantigènes ont la capacité de stimuler une très grande proportion des lymphocytes T du fait de leur interaction avec différents récepteurs de différents types de lymphocytes T. La conséquence en est le déclenchement d'une série de réactions qui peuvent conduire à une multiplication cellulaire excessive et au relargage de médiateurs de l'inflammation. Le groupe des superantigènes des micro-organismes comprend des constituants et des produits excrétés de virus ou de bactéries. Ce sont des produits du rétrovirus murin MMTV, des produits de mycoplasmes, les protéines M du streptocoque du groupe A et certaines toxines de bactéries à Gram positif. Ces dernières sont des exotoxines pyrogènes de *S. aureus* et streptocoques du groupe A et constituent le groupe le plus important parmi les superantigènes [19]. Ces protéines de 22 à 30 kDa comprennent les entérotoxines staphylococciques A à E, G et I, la toxine staphylococcique TSST-1, la toxine exfoliatrice de *S. aureus* et les exotoxines érythrogyènes scarlatineuses de streptocoques du groupe A. Leurs effets multiples sont résumés dans le [tableau 50.2](#).

Tableau 50.2**Fonction des exotoxines pyrogènes de streptocoques et staphylocoques impliquées dans le syndrome de choc toxique.**

Activités de superantigènes
<ol style="list-style-type: none">1. Stimulation polyclonale de la prolifération des lymphocytes T après fixation aux motifs Vβ des récepteurs des lymphocytes CD4 et CD8 et aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (monocytes et macrophages)2. Production de cytokines à partir des lymphocytes TH1 et TH2 et induction de certains récepteurs de cytokines3. Induction dans certaines conditions de l'apoptose (mort programmée) de lymphocytes T4. Synergie avec les toxines thiol-dépendantes (streptolysine O du streptocoque A)
Altérations de fonctions du système immunitaire
<ol style="list-style-type: none">1. Blocage du système réticulo-endothélial (altération des fonctions phagocytaires)2. Induction inappropriée de la prolifération et différenciation de lymphocytes B au repos pouvant entraîner la suppression de certaines classes d'immunoglobulines3. Induction d'un état de tolérance (animal)4. Altérations des réponses cellulaires spécifiques
Stimulation non spécifique de la prolifération des lymphocytes T (production d'IL-2 et TNF- β)
Effet pyrogène et induction du choc (expérimentation animale) Potentialisation du choc dû aux endotoxines des bactéries à Gram négatif (expérimentation animale)

Elles sont responsables d'un syndrome de choc toxique qui associe fièvre, rash, hypotension, desquamation et défaillances multiviscérales. C'est Schlievert qui a démontré en 1981 l'association de la présence de la toxine TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin*) à 95 % des syndromes de chocs toxiques staphylococciques menstruels et 50 % des chocs non menstruels [20]. Cette toxine de 22 kDa est codée par un gène localisé dans le chromosome de *S. aureus* sur un élément génétique variable [21]. L'expression de cette protéine est sous le contrôle du système de régulation agr et dépend donc des conditions environnantes, notamment de pH, de température et de pression d'oxygène [21]. Les propriétés immunostimulantes de la toxine sont liées à sa capacité à se fixer à une partie externe de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (chaîne α de l'antigène DR1 des leucocytes), quel que soit son haplotype (ce qui les différencie des antigènes classiques) et sans être internalisés ni dégradés. Une deuxième liaison est ensuite établie avec une région variable (Vb), spécifique (Vb2 pour TSST-1) des chaînes β du récepteur T des lymphocytes (TCR) (fig. 50.3). Cette fixation entraîne une stimulation intense des lymphocytes. Il faut rappeler qu'un antigène protéique stimule une seule cellule T parmi 104 à 106 lymphocytes T mis en présence de cet antigène, alors que la stimulation par un superantigène est beaucoup plus intense. Ainsi, la prolifération cellulaire atteint 20 % des cellules T périphériques [22]. En parallèle, le relargage de cytokines lymphocytaires (IL-2, TNF- β , interféron γ) et monocyttaire (IL-1, IL-6, TNF- α) est massif [22]. Ces cytokines sont responsables du tableau clinique particulier du choc à TSST-1.

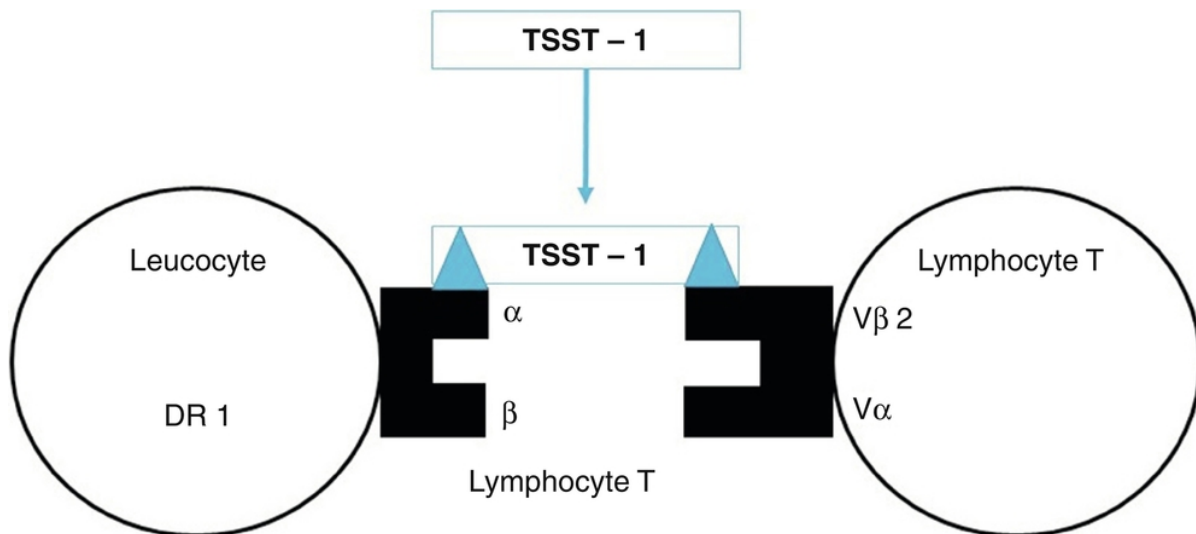


FIG. 50.3 Fixation de la toxine staphylococcique TSST-1 à ses récepteurs.

La toxine est une exoprotéine sécrétée par une souche de *Staphylococcus aureus*. Elle se fixe à une partie externe de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II d'un leucocyte puis à une région variable V β du récepteur d'un lymphocyte T.

Des syndromes de choc toxique staphylococciques non menstruels sont dus à des entérotoxines, en particulier des types B et C. Des syndromes de choc toxique ont été aussi décrits au décours d'infections dues à des streptocoques du groupe A. Les souches responsables produisent une exotoxine érythroène scarlatineuse ou SPE (*Streptococcal Pyrogenic Exotoxin*), de type A, B ou C [21]. Le mécanisme d'action est comparable avec celui qui vient d'être décrit pour la toxine TSST-1. De plus, l'action de la toxine SPE-A est accrue par la streptolysine O [23].

Toxines qui inhibent les synthèses protéiques

Ce groupe rassemble des toxines importantes comme celle de la diphtérie et les vérotoxines de *Shigella dysenteriae* et des souches de *E. coli* responsables du syndrome hémolytique et urémique. Elles agissent sur l'ARN ribosomal et les facteurs d'élongation impliqués dans la synthèse protéique. Parmi les bactéries responsables d'infections survenant en réanimation, la *Pseudomonas aeruginosa* doit probablement une bonne part de sa virulence à l'une de ces toxines, l'exotoxine A. Cette toxine agit comme la toxine diphtérique par ADP ribosylation du facteur d'élongation EF2 [24]. Ce facteur ainsi modifié n'est plus apte à remplir sa fonction dans la synthèse protéique. Les conséquences *in vivo* de l'action de la toxine seraient l'inactivation des macrophages, la nécrose du foie et du rein, une leucopénie et des hémorragies pulmonaires [25].

Toxines qui affectent la signalisation intracellulaire

Les toxines bactériennes peuvent avoir pour cibles des protéines et altérer leur fonction sans obligatoirement détruire la cellule qui les synthétise. C'est le cas des toxines de la coqueluche, du choléra, de *E. coli*, d'entérotoxigène (ETEC), de *Yersinia enterocolitica*, de *Clostridium difficile* et de la maladie du charbon. Ces toxines sont en grande partie responsables des tableaux cliniques qui caractérisent ces maladies. Bien qu'elles puissent être responsables de maladies parfois extrêmement graves, elles n'apparaissent pas directement impliquées dans la constitution d'un syndrome de choc toxique ou de défaillance multiviscérale. Les cibles de ces toxines sont diverses mais sont toujours des protéines impliquées dans la transduction du signal ; l'activation ou la modification de ces protéines va sérieusement perturber la signalisation intracellulaire et donc les fonctions cellulaires. Certaines toxines agissent au niveau des protéines Rho qui sont des petites protéines liant le GTP (GTPases) et jouant un rôle majeur dans la transduction du signal [26]. Ainsi, les toxines A et B de *Clostridium difficile* et l'exoenzyme C₃ de *Clostridium botulinum* inactivent les protéines Rho de liaison au GTP ce qui inhibe les étapes de signalisation dépendantes de Rho (dépolymérisation du squelette d'actine, mobilité cellulaire et production d'ions superoxydes par les polynucléaires). D'autres toxines comme l'entérotoxine thermostable de *E. coli* stimulent la guanylate cyclase ce qui induit une augmentation du GMP cyclique et d'autres toxines de *E. coli* (toxines thermolabiles) et du choléra activent l'adénylate cyclase et en conséquence augmentent l'AMP cyclique. L'activation de kinases par l'AMP et le GMP cycliques se traduit par une ouverture de canaux ioniques et une fuite d'ions sodium et chlore.

Neurotoxines

Les neurotoxines produites par *Clostridium botulinum* et *Clostridium tetani* ont pour cible spécifique les cellules du système nerveux. Elles affectent des protéines impliquées dans la fusion des vésicules synaptiques à la membrane présynaptique, étape essentielle pour le relargage de neurotransmetteurs. La spécificité de ces toxines les place bien à part de celles décrites plus haut directement impliquées dans la survenue de chocs ou de lésions tissulaires.

Coordination et régulation de l'expression des facteurs de virulence

Même s'il n'est pas toujours facile d'attribuer une fonction spécifique à chaque facteur de pathogénicité, il est clair que chacun a une contribution particulière au pouvoir pathogène d'une bactérie. Les [tableaux 50.3, 50.4](#) et [50.5](#) montrent les facteurs de virulence les plus importants chez deux bactéries pathogènes les *S. aureus* et *S. pneumoniae*, et une bactérie pathogène opportuniste *P. aeruginosa*.

Tableau 50.3**Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* [27].**

Facteurs de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Lipopolysaccharide (endotoxine)	Stimulation de la production de cytokines	Choc
Protéines de membrane externe	Protéines hydrophobes pouvant jouer un rôle dans l'adhésion aux mucines respiratoires	Pathogénicité respiratoire
Pili	Adhésion (souches non mucoïdes)	Pathogénicité respiratoire
Flagelles	Adhésion aux mucines Mobilité : rôle dans l'internalisation (phagocytose non opsonisante)	Diffusion bactérienne
Exopolysaccharide (alginate)	Provoque le phénotype muqueux Adhésion aux cellules trachéales Inhibition de la phagocytose, de l'action antibiotique et de la réponse immunitaire	Pathogénicité respiratoire Résistance aux défenses de l'hôte
Exotoxine A	Inhibition des synthèses protéiques des cellules cibles	Mort cellulaire : nécrose tissulaire, invasion tissulaire Rôle important dans la virulence
Exoenzyme S	Effet cytotoxique Prolifération de lymphocytes T	Nécrose tissulaire pulmonaire : invasion tissulaire Rôle important dans la virulence
Phospholipase C (hémolysine)	Effet cytolytique local (agit en synergie avec le rhamnolipide)	Lyse des cellules cibles (atélectasie pulmonaire) Rôle dans l'infection chronique et aiguë
Rhamnolipide	Effet détergent	Perte possible de surfactant
Élastases LasA et LasB (protéases)	Dégradation de l'élastine Dégradation de la fibrine et du collagène	Destruction des tissus contenant de l'élastine (poumons surtout et vaisseaux) : hémorragies pulmonaires Rôle important dans la virulence
Protéase alcaline	Protéase	Rôle dans les infections cornéennes
Pyocyanine et pyoverdine (pigments)	Action bactéricide sur les autres bactéries Augmente la libération d'élastase, inhibe les battements de cils	Favorise l'émergence du bacille pyocyanique Diminue la clairance des bacilles ; rôle dans la survenue de vascularite d'artères pulmonaires

Tableau 50.4**Principaux facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*.**

Facteur de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Constituants pariétaux		
Peptidoglycane Acides teichoïques et lipoteichoïques Protéine A Couche externe polysaccharidique (slime) Catalase	Proche de celui de l'endotoxine Proche de celui de l'endotoxine Fixe le fragment Fc des immunoglobulines Production d'un biofilm Détoxification du peroxyde d'hydrogène produit par les polynucléaires	Stimulation de la production de cytokines Stimulation de la production de cytokines Interférence avec les réactions immunitaires Protection contre la phagocytose et l'action de certains antibiotiques Protection contre la phagocytose

Tableau 50.5**Principaux facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae* [17].**

Facteur de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Capsule	Résistance à la phagocytose Pas d'activation de la voie alterne du complément	Résistance à la phagocytose
Peptidoglycane et acides lipoteichoïques	Activation de la voie alterne du complément (production d'anaphylatoxine) Recrutement et activation de polynucléaires	Effets inflammatoires : augmentation de perméabilité vasculaire, production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6)
Pneumolysine	Cytolytique (forte concentration) Cytotoxique (faible concentration)	Effets inflammatoires : activation du complément, production de cytokines, désorganisation de l'épithélium respiratoire
Pneumococcal surface protein (PspA)	Inhibition de l'activation du complément	Effets peu connus mais requis pour la virulence
Autolysine	Lyse du pneumocoque et libération de constituants de la paroi	Augmente les effets inflammatoires (?)
IgA1 protéase	Dégradation d'IgA1 sécrétoires	Résistance à l'immunité locale (?)

Certains de ces facteurs sont essentiels au temps initial de l'infection, d'autres sont impliqués dans la diffusion tissulaire des bactéries et d'autres interviennent afin de rendre chronique l'infection. Du point de vue de la bactérie, une stratégie efficace d'envahissement d'un hôte et de résistance à ses défenses suppose qu'elle exprime les facteurs de virulence les plus adaptés à chaque étape du processus infectieux. Ce domaine de la régulation de l'expression des facteurs de virulence est exploré depuis peu et apparaît comme essentiel dans les relations entre une bactérie pathogène et son hôte et la « compréhension » que peut avoir une bactérie de l'environnement où elle se trouve.

Système agr de *Staphylococcus aureus* : quorum sensing

Nous avons vu plus haut deux exemples de toxines dont l'expression était contrôlée par le système agr, la toxine TSST-1 et la toxine alpha de *S. aureus*. Ce système de régulation n'est pas restreint à ces deux toxines mais contrôle l'expression de nombreuses exoprotéines et toxines de *S. aureus* [28]. Il permet de moduler l'expression des facteurs de virulence suivant la nécessité du moment. Ainsi, la coagulase et la protéine A qui protègent le staphylocoque de la phagocytose sont produites pendant la phase exponentielle de croissance, qui correspond sans doute à l'état de cette bactérie à la phase initiale de l'infection. D'autres exoprotéines qui favorisent la diffusion de l'infection, hémolysines, toxines synergohyménotropes, entérotoxines, TSST-1, collagénase et hyaluronidase, sont produites en phase tardive, postexponentielle, de développement [28]. Le système agr fait partie des systèmes de régulation à deux composants qui sont des systèmes très répandus chez les bactéries et interviennent généralement dans la perception de signaux de l'environnement et leur permettent de modifier l'expression de gènes suivant ce signal. Le signal provoque une autophosphorylation du composant récepteur (appelé capteur ou senseur) qui est une protéine membranaire possédant un domaine histidine kinase. Il s'ensuit un transfert d'un groupement phosphate sur un résidu acide aspartique du deuxième composant effecteur (appelé régulateur) qui modifie sa structure secondaire, démasque un site actif et module l'expression de gènes cibles. Le système agr de *S. aureus* comporte un ensemble de quatre gènes (agrA, agrC, agrD et agrB) nécessaires à son bon fonctionnement [28]. Le gène agrD coderait pour un précurseur maturé en octapeptide sous l'effet du produit du gène agrB. Cet octapeptide, sécrété dans le milieu extracellulaire, s'accumulerait plus ou moins selon la densité bactérienne et au-delà d'un certain seuil critique activerait le système à deux composants (gènes agrC et agrA) [29]. Ces effets liés à la densité bactérienne et transitants par un petit peptide autoinducteur sont appelés *quorum sensing* et sont répandus aussi bien chez les bactéries à Gram positif que chez les bactéries à Gram négatif. La modulation de l'expression des gènes d'exoprotéines qui s'ensuit est complexe. Elle aboutit globalement à une activation des gènes des protéines de la phase postexponentielle et à une inhibition des gènes des protéines de la phase exponentielle, coagulase et protéine A. Ce système de régulation est sans doute en réseau avec d'autres systèmes de régulation chez les staphylocoques : le système agr serait lui-même contrôlé au niveau transcriptionnel par le gène sar.

Quorum sensing chez *Pseudomonas aeruginosa*

Plusieurs systèmes de *quorum sensing* ont été mis en évidence chez le bacille pyocyanique. Le premier système décrit est le système Las. Il régule l'expression de l'élastase LasB et est nécessaire pour l'expression d'autres facteurs de virulence comme l'exotoxine A et la protéase LasB [27]. Ici encore, une fois un seuil critique de densité bactérienne atteint, l'expression de ces gènes de virulence augmente fortement. Un autre système de *quorum sensing*, le système rhl, contrôle la production de rhamnolipide et son activation apparaît aussi nécessaire à l'expression de facteurs de virulence comme l'élastase LasB et certaines protéases. Ces deux systèmes interagissent. De plus, le contrôle exercé ne se limite pas à des facteurs de virulence puisqu'il a été montré récemment que la production de biofilm était aussi régulée par le système las [30]. Le *quorum sensing* a sans doute une forte part de responsabilité dans la possibilité qu'a un patient d'éliminer ou non les bacilles pyocyaniques qu'il héberge. Une forte densité bactérienne apparaît pouvoir induire la production en abondance de facteurs de virulence et ainsi contribuer à briser le fragile équilibre établi entre l'hôte et la population bactérienne. Il suffit que ceci survienne chez un hôte aux défenses amoindries pour que se développe une infection qui sera alors difficile à contrôler.

Conséquences tissulaires de la réponse inflammatoire

Quelle que soit la nature de l'agression tissulaire, l'activation excessive de la cascade inflammatoire conduit à une atteinte tissulaire s'exprimant cliniquement par le syndrome de défaillance multiviscérale [31]. Entité décrite à la fin des années 1980, sa physiopathologie reste encore en partie obscure. Interviennent, de façon intriquée :

- des phénomènes cellulaires : interférence des cellules immunocompétentes avec les tissus ;
- des phénomènes biochimiques : rôle des médiateurs de l'inflammation (cytokines, NO, etc.) sur les cellules ;
- des phénomènes vasculaires : modification des débits régionaux (*via* la réactivité vasculaire modifiée par les médiateurs produits par les cellules endothéliales : cytokines, NO, endothéline, prostaglandine), ouverture de shunts artérioveineux, redistribution de la perfusion, etc. ;

- des anomalies rhéologiques (viscosité, *pooling* intravasculaire, ralentissement et/ou accélération de la vitesse circulatoire) ;
- une augmentation de la perméabilité microvasculaire responsable d'œdème interstitiel ;
- une coagulation intravasculaire disséminée.

Ces modifications physiopathologiques qui sont l'expression des mécanismes lésionnels de l'immunité innée exposent les tissus à l'ischémie par défaut d'apport en O₂ et à des déviations métaboliques dans le sens anaérobie. L'extraction tissulaire en O₂ est altérée. La lactatémie, souvent élevée, en particulier dans les insuffisances circulatoires sévères, est le reflet global à l'échelon de l'organisme entier de cette situation.

L'atteinte directe des cellules constituant les tissus par les cellules et/ou les médiateurs de l'inflammation commence à être connue et explique, sous l'angle physiopathologique, le syndrome de défaillance multiviscérale [32].

Cardiomyocytes

On a évoqué depuis longtemps l'existence d'un facteur déprimant le myocarde dans le choc septique [33] ; les relations entre le NO, le PAF, le TNF et les cardiomyocytes sont progressivement élucidées [34]. Aux effets inotropes négatifs observés dans les sepsis sévères lors de la réponse inflammatoire, on commence à trouver des explications [34] : les macrophages activés sont décrits au sein du myocarde sur des prélèvements biopsiques ou autopsiques. Une diminution de la force contractile des cardiomyocytes est observée lorsque ces cellules sont cultivées en présence de macrophages activés. Cette interaction cellulaire passe par l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1) sur les macrophages. L'inhibition de l'adhésion cellulaire, macrophages activés-cardiomyocytes restaure la contactilité cardiomyocytaire. L'effet inotrope négatif semble se faire par plusieurs agents : NO, TNF- α et radicaux libres [35-37]. Cet effet d'altération de la fonction myocardique semble être médié par les *Toll-like receptors* de type 2 (TLR-2) et 4 (TLR-4) [38]. Par exemple, des études d'agression polymicrobienne sur des souris KO pour le TLR-2 ont montré une meilleure fonction ventriculaire gauche chez ces souris KO comparativement aux souris témoins [39]. La dépression myocardique, au cours du choc septique, s'explique ainsi en partie par les phénomènes cellulaires [40]. Les effets dépresseurs sur les cardiomyocytes sont en fait très complexes et mettent en jeu les mécanismes énergétiques de la cellule myocardique [41] ; l'évolution vers l'apoptose cellulaire est décrite dans certains modèles de sepsis sévères [42, 43].

Cellules endothéliales glomérulaires et cellules tubulaires rénales

Si l'insuffisance rénale aiguë anurique fréquemment observée au cours du choc septique peut avoir une origine hémodynamique, les médiateurs de l'inflammation sont en partie responsables des atteintes glomérulaires lors d'un sepsis ou d'une inflammation secondaire à une agression de l'organisme. Le TNF- α et le lipopolysaccharide sont susceptibles d'induire une apoptose rapide des cellules endothéliales glomérulaires [44]. Lors du choc septique chez l'homme, la production de PAF est quantitativement liée à la sévérité de l'insuffisance rénale ; ce médiateur pourrait être impliqué dans la survenue de la dysfonction rénale [45]. La physiopathologie de l'insuffisance rénale au cours du sepsis est plurifactorielle : hémodynamique, chimique (cytokines, NO, médiateurs, radicaux libres, etc.) et vasculaire (endothéliale) [46]. Une nouvelle approche physiopathologique met en exergue l'apoptose des cellules tubulaires [47].

Hépatocytes

Les actions des cytokines, du NO, ou des radicaux libres générés par les polynucléaires sur les cellules hépatocytaires commencent à être connues et quelques travaux méritent d'être rappelés :

- altération de la néoglycogénèse hépatique et de la synthèse des prostanoides [48] dans un modèle animal de sepsis induit par ponction et ligature caecale ;
- rôle de l'activation des cellules de kuppfer, du TNF- α , de la caspase-3 dans l'apoptose hépatocytaire induite par le LPS [49].

À l'inverse, il semble que l'hépatocyte *growth factor* (HPG) prévienne l'apoptose hépatocytaire, induite par l'endotoxine, responsable de la défaillance hépatique observée dans un modèle de rat [50].

L'augmentation de la production du NO intrahépatocytaire est attestée au cours du sepsis par l'accroissement du transport de la L-arginine au sein des hépatocytes [51].

Ces quelques exemples contribuent, encore à l'échelon expérimental, à expliquer les signes biologiques observés au cours du sepsis et/ou de l'activation de la cascade inflammatoire lors d'une agression : élévation de la bilirubine, de la cytolysse et de la cholestase, éléments biochimiques de *l'acute phase protein*.

Cellules endothéliales pulmonaires et pneumocytes

Depuis longtemps, l'atteinte des cellules endothéliales pulmonaires au cours du sepsis est connue [52] dans les modèles expérimentaux d'œdème pulmonaire lésionnel ; la neutralisation de l'endotoxine évite l'altération de la barrière endothéliale pulmonaire induite par le LPS [53]. Le rôle des polynucléaires (interaction avec les cellules endothéliales *via* « des radicaux libres » et avec les cellules alvéolaires pneumocytes type I et II) semble primordial dans la genèse du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte [54]. La prolifération des « péricytes » est responsable des modifications structurelles des vaisseaux pulmonaires observés dans le sepsis et le SDRA [55].

La physiopathologie de la « dysfonction pulmonaire » est aujourd'hui de mieux en mieux connue. La recherche se situe à l'échelon cellulaire : régulation « génomique » du fonctionnement cellulaire sous l'effet des médiateurs de l'inflammation (second médiateur et mécanismes transcriptionnels intracellulaires, voies apoptotiques [56]).

Neurones, tissu cérébral

Les manifestations cliniques neurologiques lors d'un sepsis ou d'une agression (anxiété, agitation, stupeur, troubles des fonctions supérieures, etc.) sont fréquentes et constituent les éléments de la « défaillance neurologique » autrement dénommée encéphalopathie septique. Elles sont attribuées habituellement à une dérégulation de la circulation cérébrale (en particulier au cours du choc septique) et à un « œdème cérébral ». En fait, le sepsis est capable d'induire une atteinte neuronale *via* les médiateurs de l'inflammation [57]. Le complément semble jouer un rôle clé dans cette atteinte [58]. Les interrelations entre l'organisme septique et le cerveau sont en passe d'être petit à petit mises à jour : les cytokines, les prostaglandines y jouent un rôle majeur [59]. La connaissance des modifications du contenu énergétique (ATP) des cellules cérébrales au décours d'un arrêt circulatoire, d'une hypoxémie, ou d'un sepsis par résonance magnétique nucléaire (spectroscopie) *in vivo* chez l'homme ouvre de grands espoirs thérapeutiques [60].

Syndrome de défaillance multiviscérale

Cliniquement, au décours d'une agression, quelle qu'elle soit (traumatisme, brûlure, pancréatite, infection, etc.) apparaissent une ou plusieurs dysfonctions des organes « vitaux » (cœur, poumons, reins, foie, cerveau, etc.) conduisant le patient en réanimation où des traitements substitutifs sont instaurés (ventilation artificielle, support hémodynamique, épuration extrarénale ou support nutritionnel). L'expression clinique et biologique de ces dysfonctions d'organe (détresse respiratoire, hypoxémie, élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, etc.) se fait selon une chronologie variable selon les patients. Une description quasi expérimentale d'un orage cytokinique mimant un syndrome de réponse inflammatoire inapproprié (SRIS) et responsable d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) a été rapportée au cours d'un essai de phase 1 testant l'anticorps monoclonal antiCD18 pour stimuler directement les cellules T [61]. Depuis les années 1980, le recueil et la caractérisation de ces défaillances a donné lieu au calcul de scores [62-65]. Ceux-ci sont liés statistiquement à la mortalité. Le regroupement de patients par degrés ou classes de sévérité d'atteinte tissulaire a permis d'établir des « groupes homogènes » de patients à des fins d'évaluation thérapeutique ou de recherche clinique. Cette méthodologie connaît certaines limites car cette classification est indépendante de la nature « physiopathologique » spécifique de chaque agression. De plus, la prédisposition génétique individuelle à la réponse à l'agression constitue un élément majeur du pronostic de chaque patient [66, 67]. Ces deux éléments expliquent en partie l'échec des essais thérapeutiques des 15 dernières années, visant à évaluer l'effet des thérapeutiques anti-endotoxines ou immunomodulatrices (voir chapitre 167).

Conclusion

Les déterminants de « l'agression » de l'organisme sont pluriformes : physiques, enzymatiques (pancréatites), chimiques ou infectieux (bactériens, viraux). La réponse à l'agression initiée par différents starters (endotoxine, exotoxine, protéines virales et « facteur tissulaire ») a une voie commune : la cascade inflammatoire et immunologique (immunité innée) associée à la réponse vasculaire pour aboutir aux lésions

tissulaires que le clinicien « constate » bien tardivement après l'initiation des processus cellulaires sous le syndrome de défaillance multiviscérale. À cette réponse s'ajoutent dans le même temps les réponses hormonales et métaboliques au stress (voir chapitres suivants).

Références

- [1] Sriskadan S., Cohen J. Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from Gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin N Amer.* 1999;13:397–412.
- [2] Boivin A., Mesrobian L. Contribution à l'étude de la composition chimique des bactéries. Les substances phosphorées au cours de l'autolyse bactérienne. *C R Soc Biol (Paris)*. 1933;112:611–615.
- [3] Luderitz O., Staub A.M., Westphal O. Immunochemistry of O and R antigens of Salmonella and related Enterobacteriaceae. *Bact Rev.* 1966;30:192–255.
- [4] Young L.S., Gascon R., Alam S., Bermudez L.E. Monoclonal antibodies for treatment of Gram-negative infections. *Rev Infect Dis.* 1989;11(Suppl 7):1564–1571.
- [5] Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;119:771–778.
- [6] Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14 : a receptor for complexes of lipopolysaccharides (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990;249:1431–1433.
- [7] Lagrange P.H., Blanchard H.S. Toxines microbiennes. États infectieux graves : perspectives thérapeutiques. Paris: Masson; 1995.17–29.
- [8] Wakabashi G., Gelfand J.A., Junk W.K., Connolly J.R., Burke J.F., Dinarello C.A. Staphylococcus epidermidis induces complement activation, Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1, a shock-like state and tissue injury in rabbits without endotoxemia: comparison to Escherichia coli. *J Clin Invest.* 1991;87:1925–1935.
- [9] Bharki S., Klonisch T., Nuber P., Fisher W. Stimulation of monokine production by lipoteichoic acids. *Infec Immunity.* 1991;59:4614–4620.
- [10] Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence.* 2014;5:213–218.
- [11] Songer J.G. Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends Microbiol.* 1997;5:156–161.
- [12] Harrington D.J. Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. *Infec Immunity.* 1996;64:1885–1891.
- [13] Lally E.T., Hill R.B., Kieba I.R., Korostoff J. The interaction between RTX toxins and target cells. *Trends Microbiol.* 1999;7:356–361.
- [14] Piémont Y. Les toxines synergo-hyménotropes des staphylocoques. *Med Mal Infec.* 1997;27(Spécial):135–142.
- [15] Couppié P., Cribier B., Prévost G., Grosshans E., Piémont Y. Leucocidin from Staphylococcus aureus and cutaneous infection: an epidemiological study. *Arch Dermatol.* 1994;130:1208–1209.
- [16] Pedelacq J.D., Maveyraud L., Prevost G., Baba-Moussa L., Gonzalez A., Courcelle E., et al. The structure of a Staphylococcus aureus leucocidin component (LukF-PV) reveals the fold of the water-soluble species of a family of transmembrane pore-forming toxins. *Struct Fold Des.* 1999;15:277–287.
- [17] AlonsoDeVelasco E., Verheul A.F., Verhoef J., Snippe H. Streptococcus pneumoniae: virulence factors, pathogenesis. and vaccines. *Microbiol Rev.* 1995;59:591–603.
- [18] Bhakdi S., Bayley H., Valeva A., Walev I., Walker B., Kehoe M., Palmer M. Staphylococcal alpha-toxin, streptolysin-O and Escherichia coli hemolysin : prototypes of pore-forming bacterial cytolysins. *Arch Microbiol.* 1996;165:73–79.
- [19] Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:411–426.

- [20] Schlievert P.M., Shands K.N., Dan B.B., Schmid G.P., Nishimura R.D. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrom. *J Infect Dis.* 1981;143:509–516.
- [21] Rago J.V., Schlievert P.M. Mechanisms of pathogenesis of staphylococcal and streptococcal superantigens. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1998;225:81–97.
- [22] Stevens D.L. Superantigens: their role in infectious diseases. *Immunol Invest.* 1997;26:275–281.
- [23] Hackett S.P., Stevens D.L. Streptococcal toxic shock syndrome synthesis of tumor necrosis-factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *J Infect Dis.* 1992;165:879–885.
- [24] Wick M.J., Iglewski B.H. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. In: Moss J., Vaughan M., eds. ADP-ribosylating toxins and G proteins: Insights into signal transduction. Washington DC: American Society for Microbiology; 1990:31–43.
- [25] Baker N.R. Role of exotoxin A and proteases in respiratory infections. *Can J Microbiol.* 1982;28:248–255.
- [26] Ridley A.J. Rho: theme and variations. *Curr Biol.* 1996;6:1256–1264.
- [27] Van Delden C., Iglewski B.H. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:551–560.
- [28] Vandenesch F. Régulation de l'expression des exoprotéines de *Staphylococcus aureus*. *Med Mal Infect.* 1997;27(Spé):150–158.
- [29] Ji G., Beavis R.C., Novick R.P. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1995;92:12055–12059.
- [30] Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P., Iglewski B.H., Costerton J.W., Greenberg E.P. The involvement of cell-to-cell signals in the development of bacterial biofilm. *Science.* 1998;280:295–298.
- [31] Pinsky M.R., Matuschak G.M. Multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5:1–411.
- [32] Angus D., Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
- [33] Parillo J.E., Burch C., Shelhammer J.H., et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985;76:1539–1553.
- [34] Alloatti G., Penna C., De Martino A., Montrucchio G., Camussi G. Rôle of nitric oxide and platelet-activating factor in cardiac alterations induced by tumor necrosis factor-alpha in the guinea-pig papillary muscle. *Cardiovasc Res.* 1999;41:611–619.
- [35] Simms M.G., Walley K.R. Activated macrophages decrease rat cardiac myocyte contractility: importance of ICAM-1-dependent adhesion. *Amer J Physiol.* 1999;277:H253–H260.
- [36] Joulin O., Petillot P., Labalette M., Lancel S., Neviere R. Cytokine profile of human septic shock serum Inducing cardiomyocyte contractile dysfunction. *Physiol Res.* 2007;56:291–297.
- [37] Kumar A., Paladugu B., Mensing J., Kumar A., Parillo J.E. Nitric oxide-dependant and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:900–906.
- [38] Marchant D., Boyd J., Lin D., Granville D., Garmaroudi F., McManus B. Inflammation in myocardial disease. *Circ Res.* 2012;110:126–144.
- [39] Zou L., Feng Y., Chen Y.J., Si R., Shen S., et al. Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:1335–1342.
- [40] Kumar A., Thota V., Dee L., et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med.* 1996;183:949–958.

- [41] Meissner K., Kessler W., Meyer zu Schwabedissen H.E., Schuster K., Saalfeld K., et al. Sepsis affects cardiac expression of multidrug resistance protein 5 (MRP5, ABCC5), an ABC-type CGMP export pump. *Shock*. 2007;28:564–569.
- [42] Kumar A., Kumar A., Michael P., Brabant D., Parissenti A.M., et al. Human serum from patients with septic shock activates transcription factors STAT1, IRF1, and NF-kappaB and induces apoptosis in human cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:42619–42626.
- [43] Chopra M., Sharma A.C. Apoptotic cardiomyocyte hypertrophy during sepsis and septic shock results from prolonged exposure to endothelin precursor. *Front Biosci*. 2007;12:3052–3060.
- [44] Messmer U.K., Briner V.A., Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int*. 1999;55:2322–2337.
- [45] Mariano F., Guida G., Donati D., et al. Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Neprol Dialysis Transplant*. 1999;14:1150–1157.
- [46] Schrier R.W., Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351:159–169.
- [47] Wan L., Bellomo R., Di Giandomasso D., Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:496–502.
- [48] Maitra S.R., Homan C.S., Beuhler M.C., Thode Jr. H.C., Henry M. Alterations in hepatic gluconeogenesis, prostanoid, and intracellular calcium during sepsis. *Acad Emerg Med*. 1999;6:588–595.
- [49] Hamada E., Nishida T., Uchiyama Y., Nakamura J., Isahara K. Activation of Kupffer cells and caspase-3 involved in rat hepatocyte apoptosis induced by endotoxin. *J Hepatol*. 1999;30:807–818.
- [50] Kosai K., Matsumoto K., Funakoshi H., Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology*. 1999;30:151–159.
- [51] Woznica E.A., Inglot M., Woznica R.K., Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:547–551.
- [52] Charbonneau P., Azoulay E., Brun M., Bernaudin J.F., Blayo M.C. Normobaric oxygen toxicity in the adult rat lung : evidence for a non hypoxaemic pulmonary oedema. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1981;17:117–127.
- [53] Bennermann D.D., Fitzpatrick M.J., Anderson D.Y., et al. Endotoxin-neutralizing protein protects against endotoxin-induced endothelial barrier dysfunction. *Infect Immunity*. 1998;66:1400–1407.
- [54] Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377:562–572.
- [55] Khoury J., Langleben D. Effects of endotoxin on lung pericytes in vitro. *Microvascular Res*. 1998;56:71–84.
- [56] Wang H.L., Akinci I.O., Baker C.M., Urich D., Bellmeyer A., et al. The Intrinsic apoptotic pathway Is required for lipopolysaccharide-Induced lung endothelial cell death. *J Immunol*. 2007;179:1834–1841.
- [57] Tauber S.C., Eiffert H., Brück W. Nau R. eptic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:121–132.
- [58] Jacob A., Hensley L.K., Safratowich B.D., Quigg R.J., Alexander J.J. The role of the complement cascade In endotoxin-Induced septic encephalopathy. *Lab Invest*. 2007;87:1186–1194.
- [59] Hopkins S.J. Central nervous system recognition of peripheral Inflammation: a neural. hormonal collaboration. *Acta Biomed*. 2007;78S:231–247.
- [60] Shaffner D.H., Eleff S.M., Brambrink A.M., et al. Effect of arrest time and cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation on cerebral blood flow,

metabolism, adenosine triphosphate recovery, and pH in dogs. *Crit Care Med.* 1999;27:1335–1342.

- [61] Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., Brett S.J., Castello-Cortes A., Brunner M.D., Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018–1028.
- [62] Knaus W.A., Wagner D.P. Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis in critical care clinics. In: Pinsky M.R., Matuschak G.M., eds. *Multiple Systems Organ Failure*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989:221–232.
- [63] Fagon J.Y., Chastre J., Novara A., Medioni P., Gibert C. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunction and/or infection : the ODIN model. *Intensive Care Med.* 1993;19:137–144.
- [64] Le Gall J.R., Klar J., Lemeshow S., et al. The logistic organ dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA.* 1996;276:802–810.
- [65] Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–710.
- [66] Mira J.P., Cariou A., Grall F., et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA.* 1999;282:561–568.
- [67] Jepson A., Banya W., Sisay-Loff F., et al. Quantification of the relative contribution of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes to human immune responses to foreign antigens. *Infect Immun.* 1997;65:872–876.