

ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU SEPSIS

Nathalie Filistin¹, Claudette de Montigny², M'Bark Sadouk²¹Étudiante stagiaire

Baccalauréat

Université Concordia

Campus Sir Georges William

²Département de biochimie

Hôpital Saint-Luc du CHUM

1058 rue St-Denis

Qc, Canada, H2X 3J4

INTRODUCTION

Le sepsis est une affection provoquée par l'introduction d'agents pathogènes dans la circulation sanguine et conduisant à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). On distingue trois degrés de sévérité : le sepsis simple, le sepsis sévère avec défaillance par hypotension/hypoperfusion d'organes vitaux (poumons, reins, cœur, foie ou cerveau) et le choc septique, degré atteint quand l'hypotension persiste malgré un apport adéquat en fluides nécessitant l'utilisation de médicaments vasoactifs (1). Le sepsis et ses complications représentent la première cause de décès chez les patients hospitalisés aux soins intensifs. Aux États-Unis, l'incidence est de 750 000 nouveaux cas par année (2). La mortalité due au sepsis sévère varie selon les études de 18 à 49 % (3-7) et est de l'ordre de 50 à 60 % en présence d'un choc septique (2).

PHYSIOPATHOLOGIE

Le sepsis se développe généralement à partir d'un site primaire déjà infecté : poumons, abdomen, peau ou tractus urinaire. Le risque de développer un sepsis est augmenté chez les patients ayant subi un traumatisme ou une chirurgie, chez ceux atteints d'une maladie lymphoproliférative, d'un cancer avancé ou du SIDA ou encore chez les patients diabétiques, alcooliques ou toxicomanes. Le risque est également plus élevé chez les bébés prématurés, les personnes âgées, les individus à immunité compromise (chimiothérapie, corticothérapie) ou en présence de cathéters.

Les germes les plus fréquemment isolés des hémocultures sont les staphylocoques à coagulase négative, les staphylocoques dorés, des microcoques, des pseudomonas, des entérobactéries (8) et des entérocoques (9), essentiellement *E. faecalis* et *E. faecium*. Le streptocoque de type B représente la principale cause du sepsis néonatal dans plusieurs pays (10). D'autres organismes ont été rapportés tels que *Candida spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* (11), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratias spp.* ou *Neisseria meningitidis*. Des champignons et des virus peuvent également être en cause. Dans environ 20 % des cas, l'agent causal demeure inconnu (7).

La réponse immunitaire au sepsis est caractérisée par une réaction inflammatoire aiguë qui sera suivie d'une phase d'immuno-dépression par épuisement cellulaire du système immunitaire. Les structures membranaires bactériennes et les endotoxines induisent la production par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF- α). Cette stimulation est médiée par les récepteurs *toll-like* (TLRs) présents sur les leucocytes. L'IL-1 et le TNF- α activeront à leur tour d'autres types cellulaires tels que lymphocytes, cellules endothéliales et plaquettes entraînant la production d'autres médiateurs pro-inflammatoires (IL-6, IL-8,

leukotriènes, prostaglandines) et de radicaux nitrés et oxygénés. Les cytokines pro-inflammatoires induisent aussi l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et les leucocytes et agissent de façon autocrine et paracrine pour induire une série de réponses biologiques. On note alors une vasodilatation périphérique, une augmentation de la perméabilité capillaire, une hypovolémie, une altération de la microcirculation, une diminution de la perfusion tissulaire et l'apparition de dysfonctions organiques, notamment une défaillance cardio-circulatoire issue d'une diminution de la force de contraction des ventricules. La cascade très complexe et variable interagit avec d'autres systèmes biologiques, notamment les systèmes nerveux, hormonal et de coagulation. Le TNF- α semble jouer un rôle central dans le mécanisme physiopathologique du sepsis (12,13). Dans certains modèles expérimentaux, l'injection de TNF- α provoque des atteintes similaires à celles du choc septique chez l'humain (14). Des traitements anti-TNF permettent de protéger les animaux des dommages causés par le TNF- α (15). Cependant cet effet bénéfique n'a pas été reproduit chez l'homme (16).

La génétique jouerait un rôle important dans la nature et le degré de la réponse inflammatoire, expliquant, du moins en partie, l'hétérogénéité dans le taux de mortalité chez des patients présentant un tableau clinique apparemment similaire (17). Des polymorphismes des gènes des récepteurs du TNF- α et de l'IL-1, des Fc γ et des TLRs ont été décrits comme facteurs de susceptibilité génétique au sepsis (18). Dans une phase tardive du sepsis, des cytokines anti-inflammatoires seront également libérées, notamment le sTNF-R1 et l'IL-10 qui seraient partiellement responsables de la phase d'immuno-dépression.

Le sepsis altère aussi l'équilibre du système de coagulation. Les lipopolysaccharides de la paroi bactérienne stimulent les cellules endothéliales pour augmenter les facteurs tissulaires et activer la coagulation. La formation de fibrine et de thrombus micro-vasculaires amplifie l'inflammation. En parallèle, les facteurs anti-coagulants tels que la protéine C, la protéine S et l'anti-thrombine III sont diminués.

Tableau 1

Caractéristiques du syndrome de réponse inflammatoire systémique

Température corporelle	> 38°C ou < 36°C
Fréquence cardiaque	90 battements/min
Fréquence respiratoire	> 20/min
pCO ₂	< 32 mm Hg
Leucocytes (10 ⁹ /L)	> 12 (parfois < 4)

Tableau 2
Portes d'entrée des germes

Pulmonaire	40 %
Hépatodigestive	30 %
Urinaire	10 %
Cutanée ou méningée	5 %
Cathéter	5 %
Indéterminée	15-20 %

Tableau 3
Résultats de laboratoire dans le sepsis sévère

pH	< 7,38
Lactate	> 3 mmol/L
Créatinine sérique	> 170 µmol/L
Leucocytes (10 ⁹ /L)	> 12 ou < 4
Plaquettes	< 100 x 10 ⁹ /L
INR	> 1,5
D-dimères	> 2000 µg/L

DIAGNOSTIC

La reconnaissance rapide du sepsis sévère est le facteur capital qui déterminera le pronostic de survie du patient. Le diagnostic et la prise en charge du patient doivent s'effectuer dans l'heure qui suit son examen. Le SRIS d'origine infectieuse est un signe évocateur du sepsis. Pour déclarer un SRIS, le patient doit tout d'abord présenter au moins deux des quatre signes cliniques cités au Tableau 1. L'origine infectieuse doit ensuite être établie et les autres causes du choc telles que l'hypovolémie cardiogénique ou anaphylactique doivent être éliminées. Le foyer infectieux et les facteurs favorisants sont par la suite recherchés. Ces facteurs sont l'immunosuppression, l'alcoolisme, la toxicomanie intraveineuse et l'hépatopathie. La porte d'entrée infectieuse est pour l'essentiel pulmonaire ou hépatodigestive représentant 70 % des cas (Tableau 2).

Parmi les symptômes et signes cliniques, on note une oligurie, une acidose métabolique, un état de confusion mentale et des troubles de la conscience pouvant conduire à un coma profond, une tachycardie, une hypotension artérielle, des marbrures cutanées et une polypnée. L'état de choc septique sera envisagé en cas d'infection connue, de frissons/hypothermie ou de fièvre. Les principaux résultats de laboratoire sont résumés au Tableau 3. L'étude PROWESS (*Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), qui a impliqué 164 centres et 1690 patients, a montré des changements communs dans les marqueurs de la coagulation et de l'inflammation indépendamment de la nature du microorganisme causateur (19).

Des hémocultures permettent de mettre en évidence une bactériémie, une virémie, une fongémie ou une parasitémie. Une bactériémie est retrouvée dans 30 % des cas. Des cultures d'urine, d'expectorations et de prélèvements provenant de tout autre site infecté sont aussi effectuées en prenant soin de ne pas contaminer le spécimen avec des microorganismes de la surface de la peau ou provenant de l'équipement utilisé. L'agent causal doit être isolé, examiné et identifié. L'obtention du résultat final peut prendre 36 à 48 h. Si les résultats des cultures sont positifs, il est plausible que le microorganisme identifié soit à l'origine de l'infection. Si les cultures sont négatives, la probabilité de sepsis par bactériémie est faible. Cependant, des cultures faussement négatives peuvent être occasionnées par une antibiothérapie récente, des bactéries difficiles à cultiver ou un germe causal d'origine fongique. Les virémies et parasitémies sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence.

Un dosage de l'endotoxine, qui est le composant lipopolysaccharide de la membrane externe des bactéries gram négatif, a été approuvé par la FDA en 2003. Ce test, EAA™ *Endotoxin Activity Assay* (SPECTRAL Diagnostics Inc), mesure la portion lipidique de l'endotoxine (lipide A) dans un échantillon de sang entier à l'aide d'une technique d'immunochimiluminescence. Le lipide A réagit avec un anticorps spécifique et le complexe antigène-anticorps est incorporé puis phagocyté dans les neutrophiles sensibilisés du spécimen. Les réactions qui en découlent entraînent la libération de radicaux oxygénés qui sont capturés par un réactif luminophore. L'énergie lumineuse émise est mesurée à l'aide d'un luminomètre. L'intérêt de ce test serait d'identifier dès la première journée aux soins intensifs les patients les plus à risque de développer un sepsis (20).

Tableau 4
Score APACHE III

SYSTÈMES	# VARIABLES	EXEMPLES
Cardiovasculaire	7	Fréquence cardiaque, tension artérielle, ECG
Respiratoire	3	Fréquence respiratoire, PaCO ₂
Rénal	3	Créatinine sérique, volume urinaire 24 h
Gastro-intestinal	6	AST, albumine, amylase
Hématologique	4	Hématocrite, plaquettes, leucocytes
Septique	4	Température corporelle, cultures
Métabolique	6	Bicarbonates, potassium, glucose
Neurologique	1	Score Glasgow

Figure 1

Corrélation du taux de mortalité à 28 jours chez les patients atteints de sepsis sévère versus le score APACHE

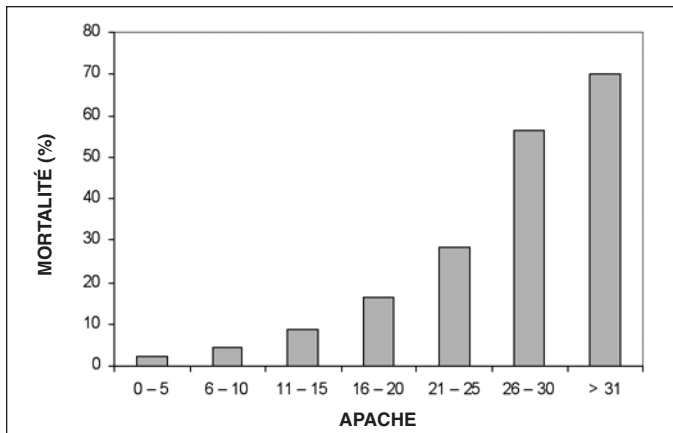
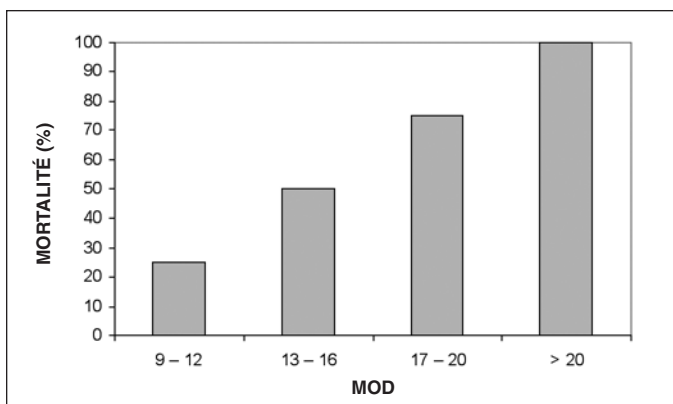


Figure 2

Corrélation du taux de mortalité à 28 jours versus le score MOD



SCORE PRÉDICTIF DE LA MORTALITÉ

Il existe des outils de calcul de la probabilité de survie des patients en soins intensifs atteints du sepsis. Les scores APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) et MOD (*Multiple Organ Dysfunction*) sont les plus utilisés (21,22). Le score APACHE est établi à partir des paramètres biologiques issus de huit systèmes dont la fréquence cardiaque, le pH artériel, la calcémie, le taux d'hématocrite et les résultats des cultures bactériennes (Tableau 4). Pour chaque paramètre, un pointage de 0 à 4 est attribué en fonction de la déviation du résultat du patient par rapport à la médiane des valeurs normales. Le score APACHE III maximal est de 129 points. Pour le calcul du score MOD, un pointage de 0 à 4 est aussi attribué mais en fonction du degré de défaillance de cinq organes (reins, foie, poumons, cœur, cerveau), le sang étant considéré comme 6^e élément. La fonction normale d'un organe correspond au pointage 0. Le score MOD maximal est de 24 points. Ces deux scores corrént avec le taux de mortalité des patients à 28 jours (Figures 1 et 2).

TRAITEMENT

La présence de signes évoquant le sepsis sévère ou le choc septique constitue une urgence médicale nécessitant une prise en charge immédiate. Des lignes directrices pour cette prise en

charge rapide (*early goal directed therapy*) de ces patients ont été publiées et leur application a permis d'augmenter les taux de survie à 28 et 60 jours (4,23). Les objectifs des premières six heures visent à atteindre une pression artérielle supérieure à 65 mmHg, un débit urinaire de plus de 0,5 mL/kg/h et une saturation en oxygène du sang veineux central supérieure à 70 %.

Le traitement du sepsis sévère et du choc septique comporte trois volets importants : la réanimation initiale et la stabilisation du patient; l'élimination des microorganismes présents dans le sang et le traitement du foyer original; la restauration de la volémie et le maintien de la pression sanguine afin de rétablir les fonctions vitales. La réanimation initiale est l'étape cruciale et est effectuée généralement en salle d'urgence. Des substances vasoactives comme la dopamine doivent être administrées si le patient se présente en choc. Le rôle de l'antibiothérapie est déterminant et le choix de l'antibiotique sera basé sur la source d'infection. Un antibiotique à large spectre est administré sans attendre le résultat de l'hémoculture. Une antibiothérapie mieux ciblée sera ensuite administrée en fonction des résultats de l'hémoculture et de l'antibiogramme. Le cas échéant, il faut drainer l'abcès et enlever les cathéters intraveineux. En cas de persistance de la fièvre, les hémocultures sont répétées et des foyers secondaires sont recherchés. Le traitement sera compliqué en présence d'un pathogène particulièrement virulent, d'une résistance aux antibiotiques ou d'une phagocytose inadéquate provenant d'un défaut d'opsonisation comme celui engendré par un déficit du système du complément.

INTÉRÊT DES CYTOKINES COMME MARQUEURS

En se basant sur la physiopathologie du sepsis et sur les mécanismes immunitaires qui y sont reliés, des chercheurs ont suggéré de doser les cytokines libérées par le système immunitaire à titre de marqueurs. Parmi les marqueurs étudiés, on peut citer IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, sTNF-R1, sTNF-R2, IL1ra, sIL1RII (7,24-26). Ces cytokines entraînent, entretiennent ou régulent l'inflammation locale et systémique. Les cytokines plasmatiques peuvent être mesurées en routine à l'aide de techniques ELISA. En Amérique du Nord, il existe trois principaux fournisseurs de réactifs : R&D Systems, BioSource et BD Biosciences. Ces dosages sont pour l'instant effectués essentiellement dans le cadre de projets de recherche.

L'IL-6, le TNF- α et la procalcitonine sont considérés actuellement comme étant les marqueurs les plus prometteurs. Des essais cliniques ont été réalisés pour investiguer l'effet de certains inhibiteurs de ces médiateurs inflammatoires, mais les résultats obtenus ont été négatifs. C'est le cas pour TNF- α , IL-1 β , prostaglandines, leukotriènes, bradykinines, PAF, élastase, oxydants et NO (1). L'utilisation de la protéine C activée est apparue prometteuse dans l'étude randomisée PROWESS, qui impliquait 1690 patients avec sepsis sévère dans 164 centres, où il fut rapporté une réduction du taux de mortalité de 30,8% dans le groupe placebo à 24,7% dans le groupe traité (27).

CONCLUSION

Le sepsis est une condition clinique critique nécessitant une prise en charge immédiate du patient. Malgré les récentes améliorations au niveau de la prise en charge, le taux de mortalité demeure encore élevé. Aucun marqueur biologique n'est encore disponible en routine, toutefois la famille des cytokines pourrait éventuellement fournir un outil qui aiderait à poser un diagnostic plus rapide du sepsis et en améliorer ainsi le pronostic.

RÉFÉRENCES

1. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
2. <http://www.ihl.org/IHL/Topics/CriticalCare/Sepsis/>
3. 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.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. 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.
6. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42.
7. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005;23:488-93.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension-seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:170-2.
9. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel RP, Bearman GM, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci. *BMC Infect Dis* 2006;6:145.
10. Siau C, Kobsar A, Dornieden C, Beyrich C, Schinke B, Schubert-Unkmeir A, et al. Group B streptococcus isolates from septic patients and healthy carriers differentially activate platelet signaling cascades. *Thromb Haemost* 2006;95:836-49.
11. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:135-43.
12. Ismail N, Soong L, McBride JW, Valbuena G, Olano JP, Feng HM, et al. Overproduction of TNF-alpha by CD8+ type 1 cells and down-regulation of IFN-gamma production by CD4+ Th1 cells contribute to toxic shock-like syndrome in an animal model of fatal monocytotropic ehrlichiosis. *J Immunol* 2004;172:1786-800.
13. Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, Buurman WA, van der Linden CJ. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1989;6:489-94.
14. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Menyweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234: 470-4.
15. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-4.
16. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
17. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S61-73.
18. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
19. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care* 2004;8:R82-90.
20. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527-34.
21. Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Wright L, Alzola, Knaus WA. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med* 1998;26:1317-26.
22. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
24. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16:83-96.
25. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 2007;22:63-72.
26. Jawa RS, Kulaylat MN, Baumann H, Dayton MT. What is new in cytokine research related to trauma/critical care? *J Intensive Care Med* 2006;21:63-85.
27. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, et al. PROWESS Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM* 2001;344:699-709.

ABRÉVIATIONS

APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
FC γ	domaine gamma de la fraction constante des immunoglobulines
FDA	Food and Drug Administration (USA)
IL	interleukine
IL1ra	antagoniste du récepteur de l'interleukine 1
LPS	lipopolysaccharides
MOD	<i>Multiple Organ Dysfunction</i>
NO	oxyde nitrique
TNF	facteur onconécrosant
PAF	facteur activateur de plaquettes
PCA	protéine C activée
PROWESS	<i>Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis</i>
sIL1RII	récepteur soluble bêta de type II de l'interleukine 1 β
SRIS	syndrome de réponse inflammatoire systémique
sTNF-R	récepteur soluble du facteur onconécrosant
TLRS	récepteurs <i>toll-like</i>