

Qu'est-ce le «Sepsis »

Février 2009

Pierre Damas

Relation Hôte-Bactéries

- Jules Bordet:
 - « Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses »
 - Défense de l'hôte: innée et acquise
 - Facteurs de virulence des bactéries

La maladie survient si le premier prend le dessus sur le second

Facteurs de virulences

- Facteurs d'adhésion et de colonisation
- Facteurs d'invasion
- Facteurs de résistance à la bactéricidie du sérum
- Facteurs de résistance à la phagocytose
- Facteurs de résistance au phagosome
- Production de toxines

Gangrène gazeuse

- *Clostridium perfringens*
- Production d'une lécithinase: Toxine alpha
- Destruction des membranes cellulaires:
rien ne résiste: les cellules épithéliales,
conjonctives, musculaires mais aussi
les phagocytes: destruction de proche
en proche et émission d'un liquide
nauséabond sans pus

Endotoxine

- Constituant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif
- Capable d'activer toutes les cascades humorales:
 - coagulation
 - fibrinolyse
 - système des kinines
 - système du complément

Endotoxine des BGN

- Effets toxiques mimant le choc septique
 - hypotension
 - fièvre
 - leucopénie
 - ARDS
 - hémorragie digestive
 - CIVD

Souris C3H HeJ

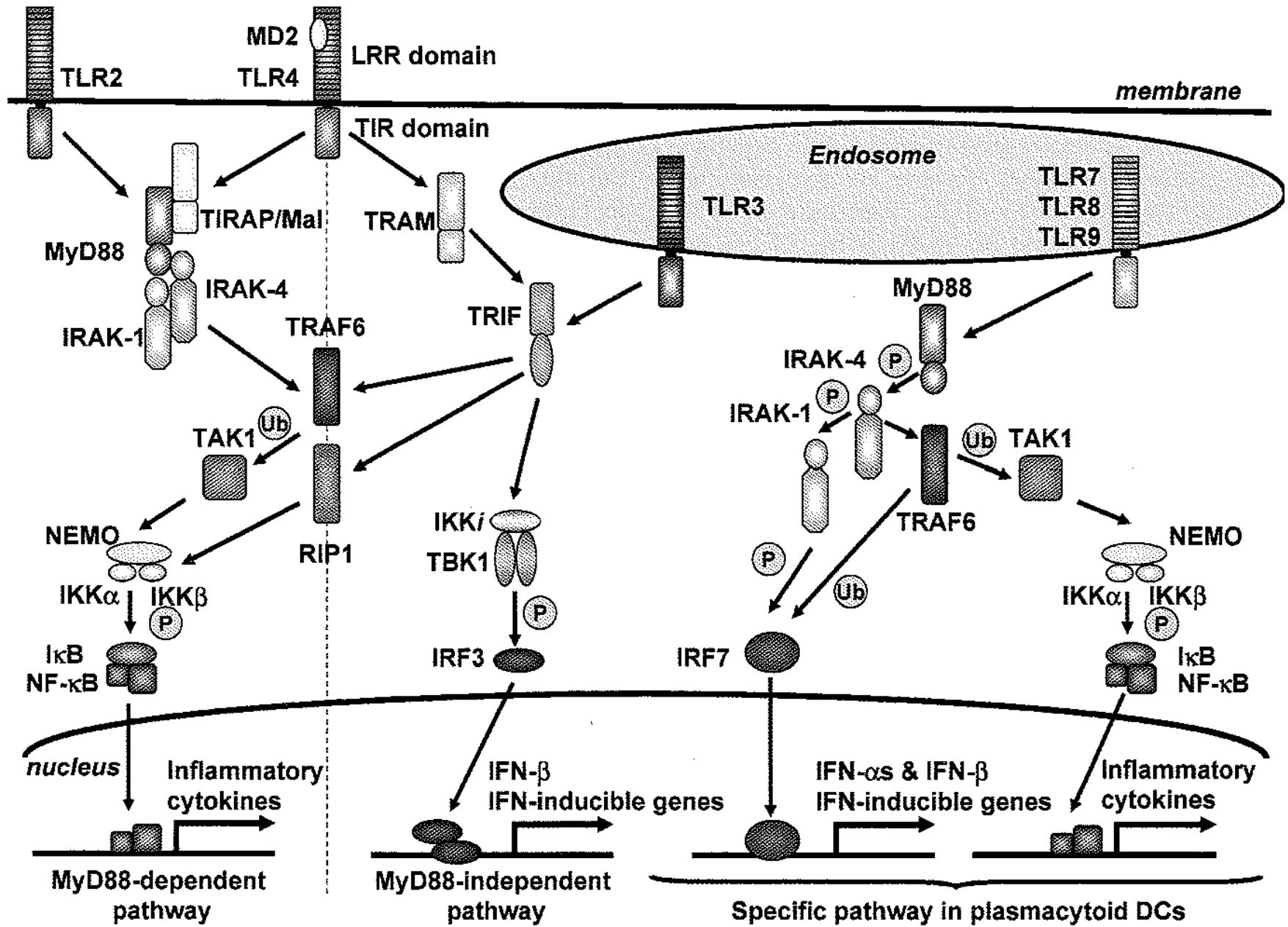
- Résistance à l'endotoxine
- Une mutation empêche la souris de former du TNF alpha
- Déficit en un détecteur de l'endotoxine: le TLR4
- Une mutation chez l'hôte supprime toute la toxicité de l'endotoxine !!!!

Détecteurs de microorganismes

- **TLRs**: Toll-like receptor (membranaires)
bactéries, virus, champignons,
protozoaires
- **NLRs**: NOD-like receptor (cytosol)
bactéries
- **RLRs**: RIG-like receptor (cytosol) virus

Pathogen recognition of TLRs

TLRs	Ligands
TLR1	Triacyl lipopeptides (bacteria)
TLR2	Peptidoglycan, lipoprotein, lipopeptides, atypical LPS (bacteria) Zymosan, phospholipomannan (fungi) GPI anchor (protozoa) Envelope protein (virus)
TLR3	Poly (I:C), dsRNA (virus)
TLR4	LPS (bacteria) Mannan, glucuronoxylomannan (fungi) Glycoinositolphospholipids (protozoa) RSV fusion protein (virus)
TLR5	Flagellin (bacteria)
TLR6	Diacyl lipopeptides (bacteria)
TLR7/TLR8	Synthetic imidazoquinoline-like molecules, ssRNA (virus)
TLR9	CpG DNA (bacteria, protozoa, virus) Hemozoin (protozoa)
TLR11	Component of uropathogenic bacteria (bacteria) Profilin like molecule (protozoa)



Rôles des cytokines pro-inflammatoires

- *Genèse du choc:*
expression de la NO synthase inducible
- *Genèse de l'ARDS:*
stimulation leucocytaire et endothéliale
- *Genèse de la CIVD:*
expression du facteur tissulaire par les
cellules inflammatoires et l'endothélium

Troubles vasomoteurs

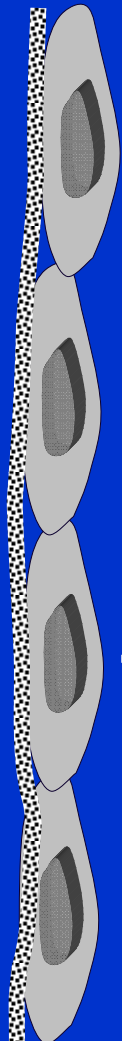
- Production de NO par NO synthase inducible par cellules inflammatoires, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses
- Hypovolémie par perte capillaire
- Modification hormonale : cortisol, vasopressine
- Dépression myocardique (NO, TNF, IL6,...)

Activation endothéliale et leucocytaire

- Expression des molécules d'adhésion leucocytaire sur cellules endothéliales et PMN : leucostase
- Détachement cellules endothéliales
- Augmentation de la perméabilité capillaire

**Endotoxines,
Cytokines**

Réaction de
l'endothélium
dans le sepsis



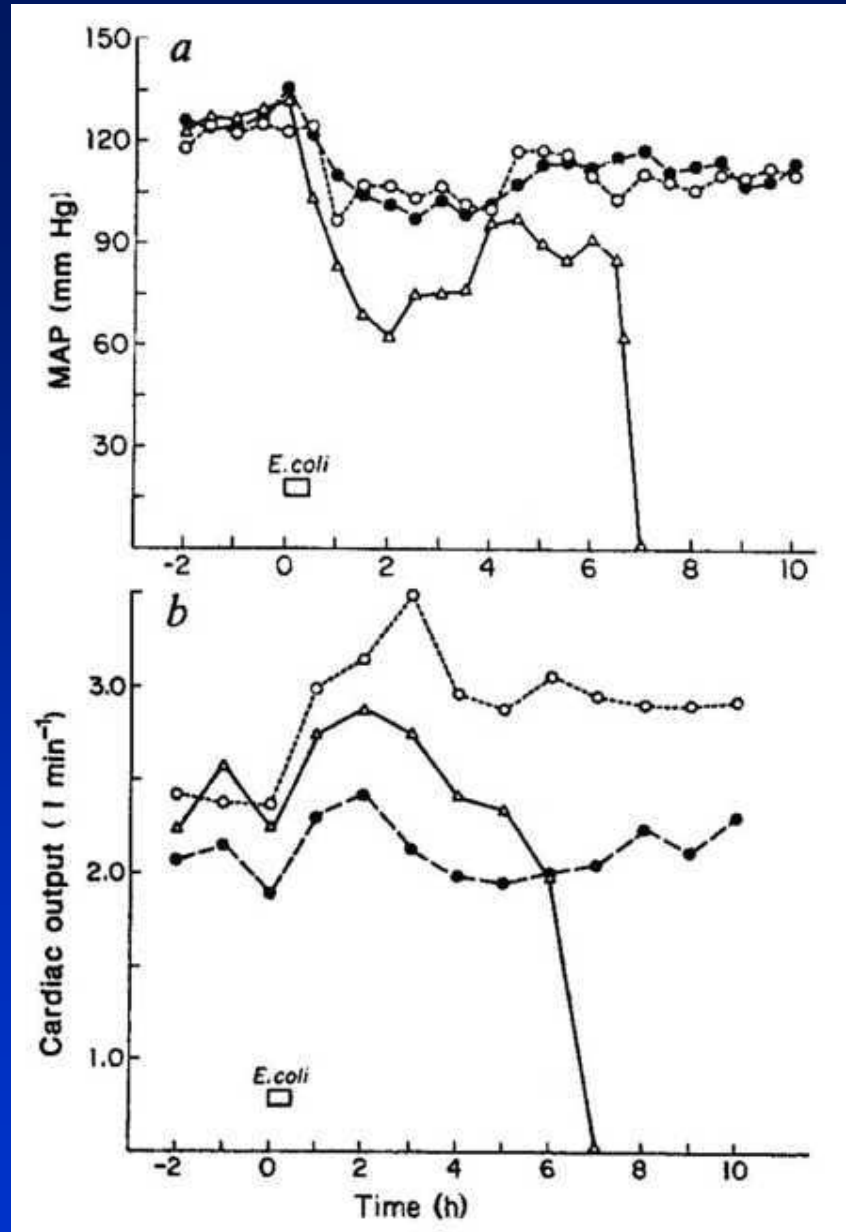
→ **Expression du facteur tissulaire**

→ **PAI-1**

→ **PAF**

→ **Chute de la production
de thrombomoduline**

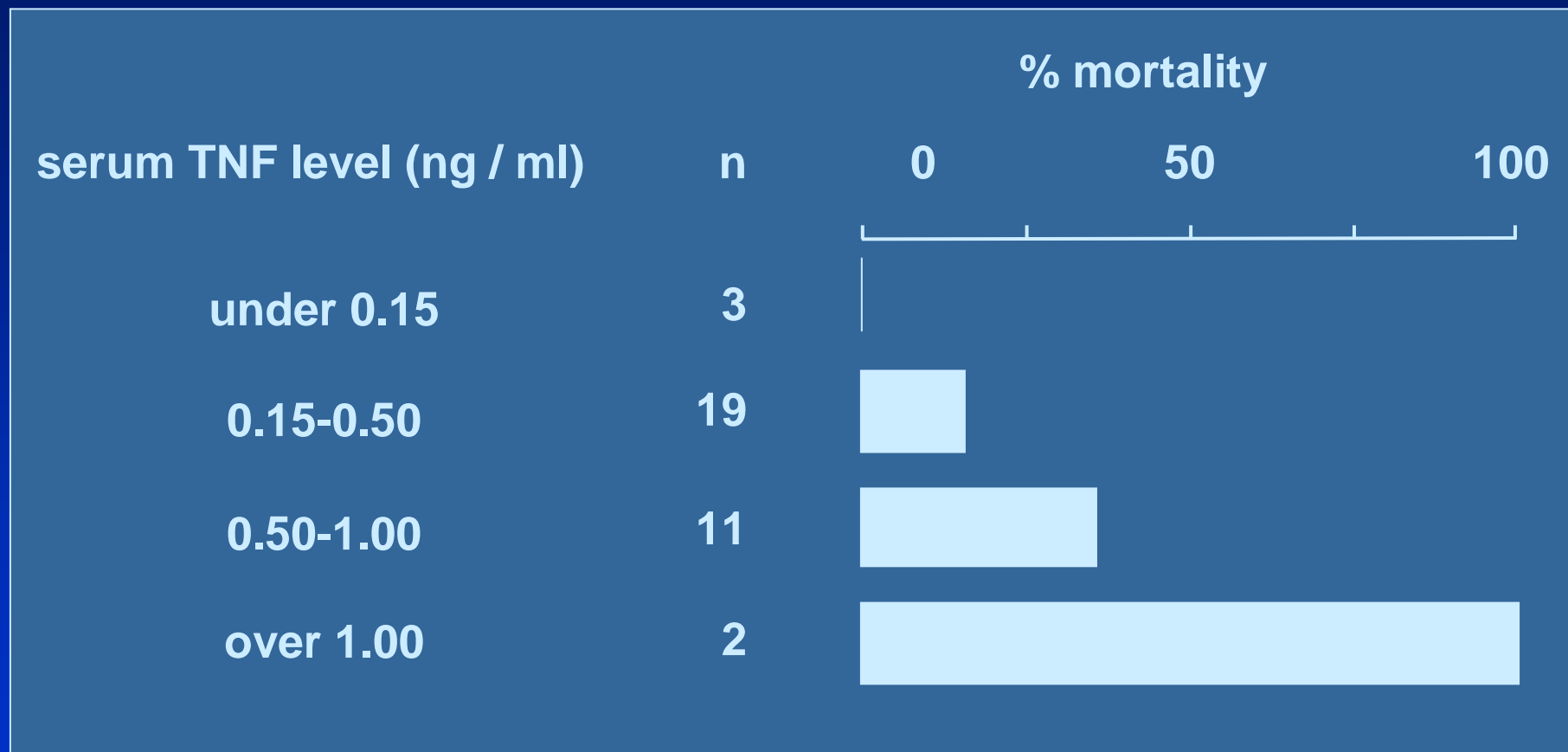
**Activité
procoagulante et
prothrombotique de
l'endothélium**



Tracey KJ et al. Nature; 1987

TNF alpha, médiateur du choc

- **Beutler (SCIENCE 1985)**
immunisation passive contre TNF
protège la souris du choc endotoxinique
- **Tracey (NATURE 1987)**
immunisation passive contre TNF
protège le babouin du choc létal à E. Coli



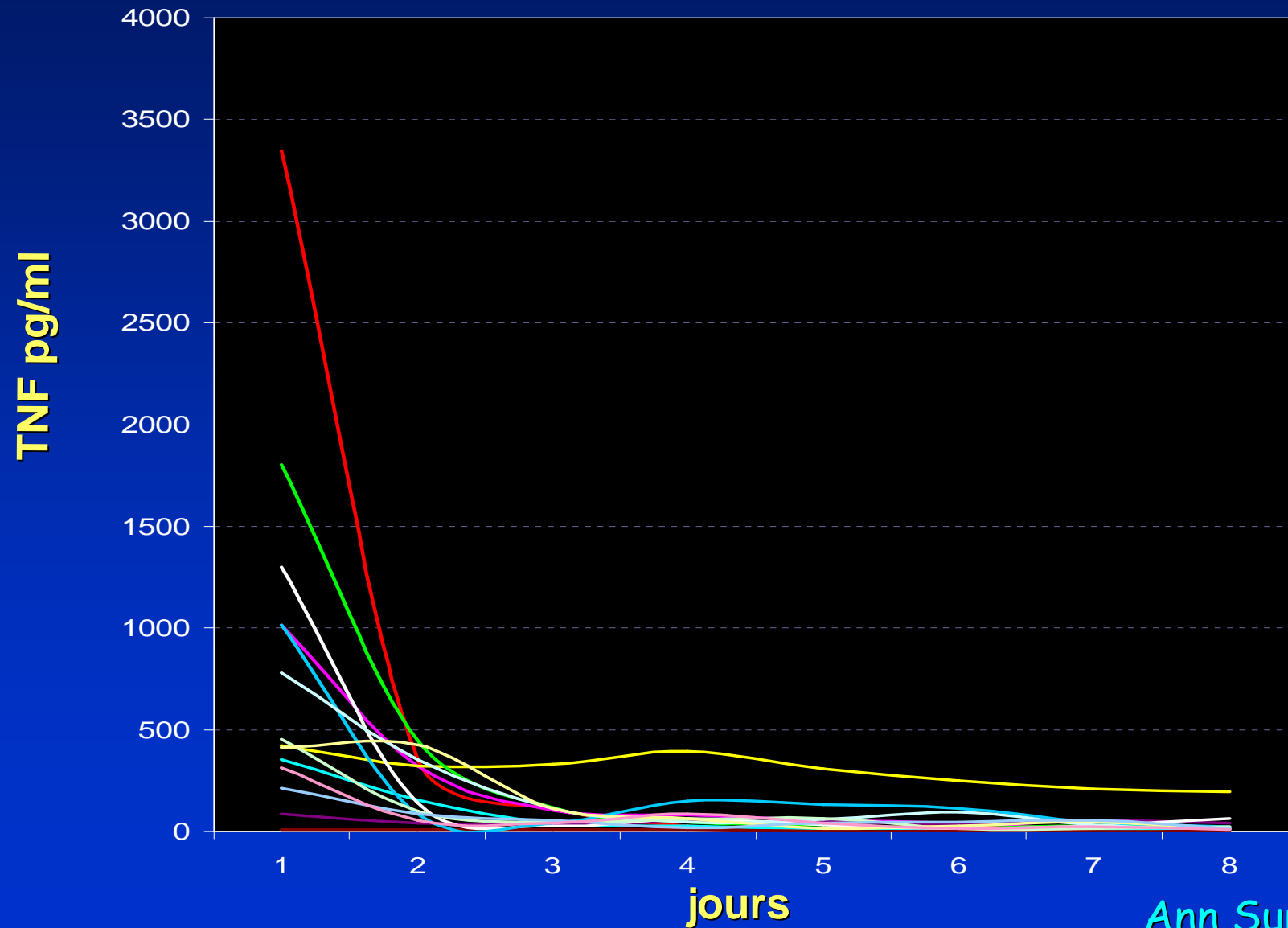
Nouveau paradigme

- C'est la réponse de l'hôte qui détermine l'évolution clinique des infections.
- Une réaction excessive provoquerait les états septiques les plus graves.
- Les facteurs bactériens de virulence passent au second plan.

Les classes du Sepsis

- **Sepsis**: réponse systémique à l'infection (SIRS)
- **Sepsis sévère**: dysfonction organique liée à l'infection
- **Choc septique**: défaillance circulatoire

Evolution des concentrations sériques du TNF en présence de choc



Ann Surg 1992

Pathways and mediators of sepsis, potential treatments, and results of randomized, controlled trials (RCTs)

Pathway	Mediators	Treatment	Results of RCTs
Innate immunity	Superantigens: TSST-1	Anti-TSST-1	Not evaluated
	Streptococcal exotoxins (e.g., streptococcal pyrogenic exotoxin A)	Antistreptococcal exotoxins	Not evaluated
	Lipopolysaccharide (endotoxin)	Antilipopolysaccharide ⁹	Negative
	TLR-2, TLR-4	TLR agonists ¹⁰ and antagonists	Not evaluated
	Monocytes, macrophages	GM-CSF, interferon gamma ¹¹	Not evaluated
Adaptive immunity	Neutrophils	G-CSF†	Not evaluated
	B cells (plasma cells and immunoglobulins)	IgG	Not evaluated
Proinflammatory pathway	CD4+ T cells (Th1, Th2)		
	TNF- α	Anti-TNF- α ^{13,14}	Negative
	Interleukin-1 β	Interleukin-1-receptor antagonist ¹⁵	Negative
	Interleukin-6	Interleukin-6 antagonist	Not evaluated
	Prostaglandins, leukotrienes	Ibuprofen, ¹⁶ high-dose corticosteroids ¹⁷	Negative
	Bradykinin	Bradykinin antagonist ¹⁸	Negative
	Platelet-activating factor	Platelet-activating factor acetyl hydrolase ¹⁹	Negative
	Proteases (e.g., elastase)	Elastase inhibitor‡	Negative
	Oxidants	Antioxidants (e.g., N-acetylcysteine) ²⁰	Not evaluated
	Nitric oxide	Nitric oxide synthase inhibitor ²¹	Negative

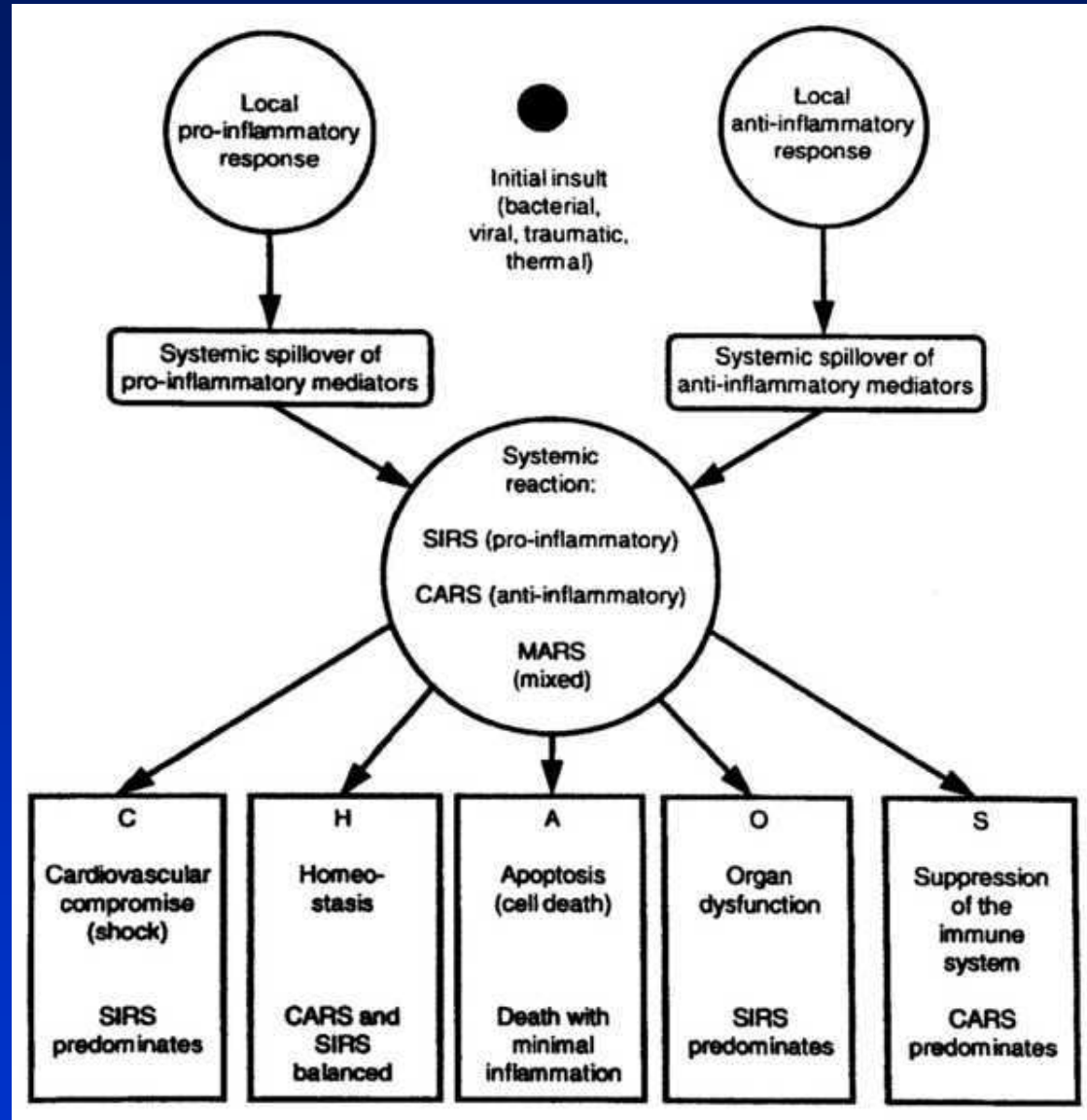
Russell J et al. N Engl J Med; 2006

Inflammation-Anti-inflammation

- **Cytokines pro-inflammatoires:**
 - TNF alpha, IL1, IL8, (IL6), IL12
 - Interféron gamma
 - MIF, HMGB1
- **Cytokines anti-inflammatoires:**
 - IL10, IL 4, TGFbeta

Documentation clinique malaisée

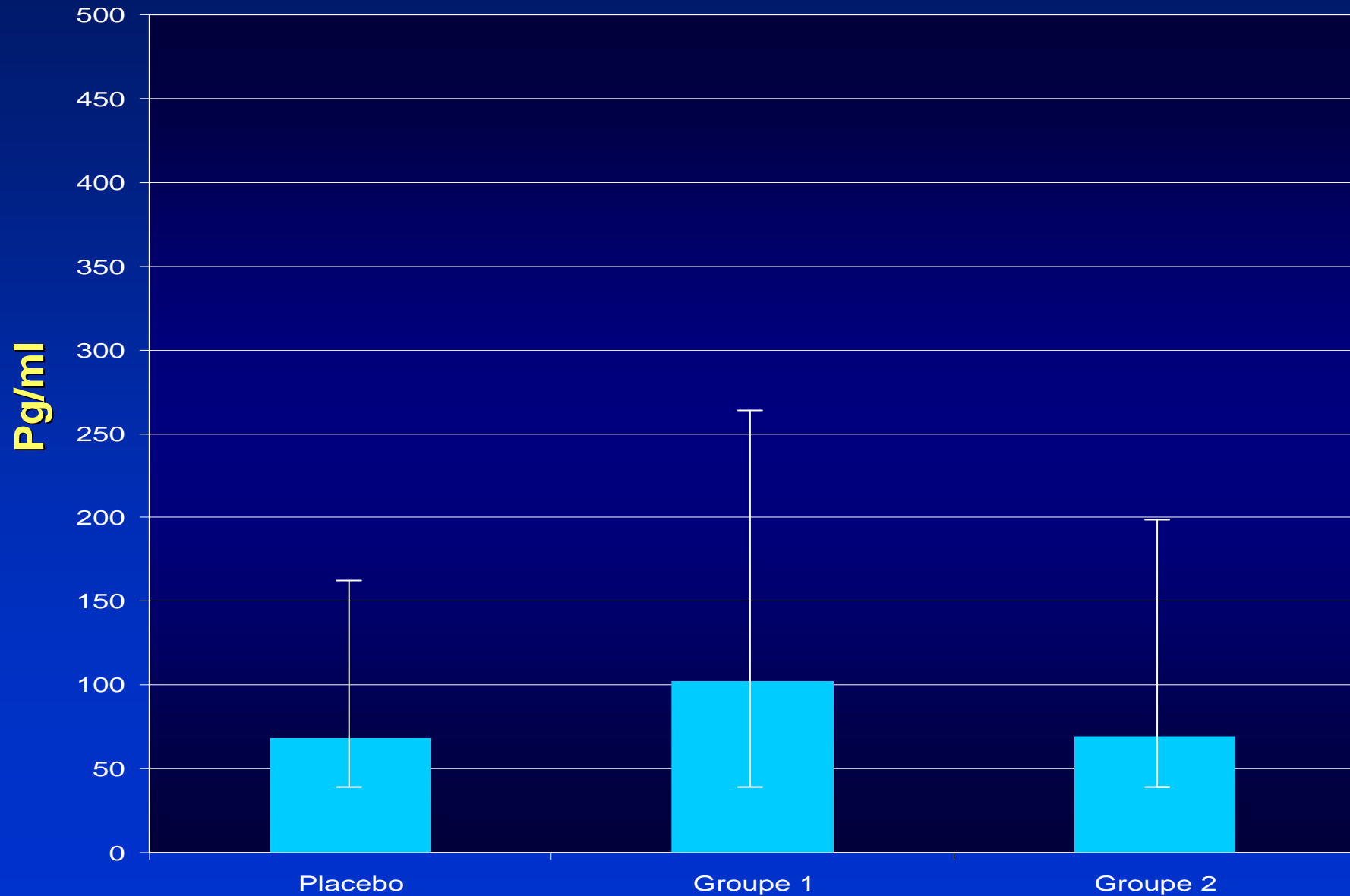
- Pas de taux élevés de cytokines pro-inflammatoires
- Cellules du sang sont reprogrammées pour l'anti-inflammation
- Apoptose lymphocytaire favorisant la réponse antiinflammatoire
- Diminution de l'expression des molécules HLA de classe 2



Bone R et al. Chest 1997

Etude Intersept : Taux de TNF alpha à l'inclusion

Crit Care Med 1996



Baseline demographic and clinical characteristics of patients groups

Ramses Study 2001

	Randomized (IL-6 Test Positive)		Nonrandomized (IL-6 Test Negative) (n = 492)
	Placebo (n = 222)	Afelimomab (n = 224)	
Mean age, yrs	62.7	60.8	59.2 ^a
Mean weight, kg	74.4	73.0	74.8
Gender: % male	60.4	64.3	64.1
Race: % white	82.4	86.6	87.3
APACHE II score	23.4	23.5	22.4 ^a
APACHE II score	98.4	98.1	91.9 ^a
APACHE II score	54.5	53.8	50.8 ^a
Postemergency surgery, %	36.9	37.1	30.9
Postelective surgery, %	15.3	15.6	18.9
Nonoperative, %	47.7	46.9	49.8
Median serum IL-6, pg/mL	4,189	5,769	431 ^a
Median serum TNF, pg/mL	93	108	61 ^a

IL, interleukin; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; TNF, tumor necrosis factor.

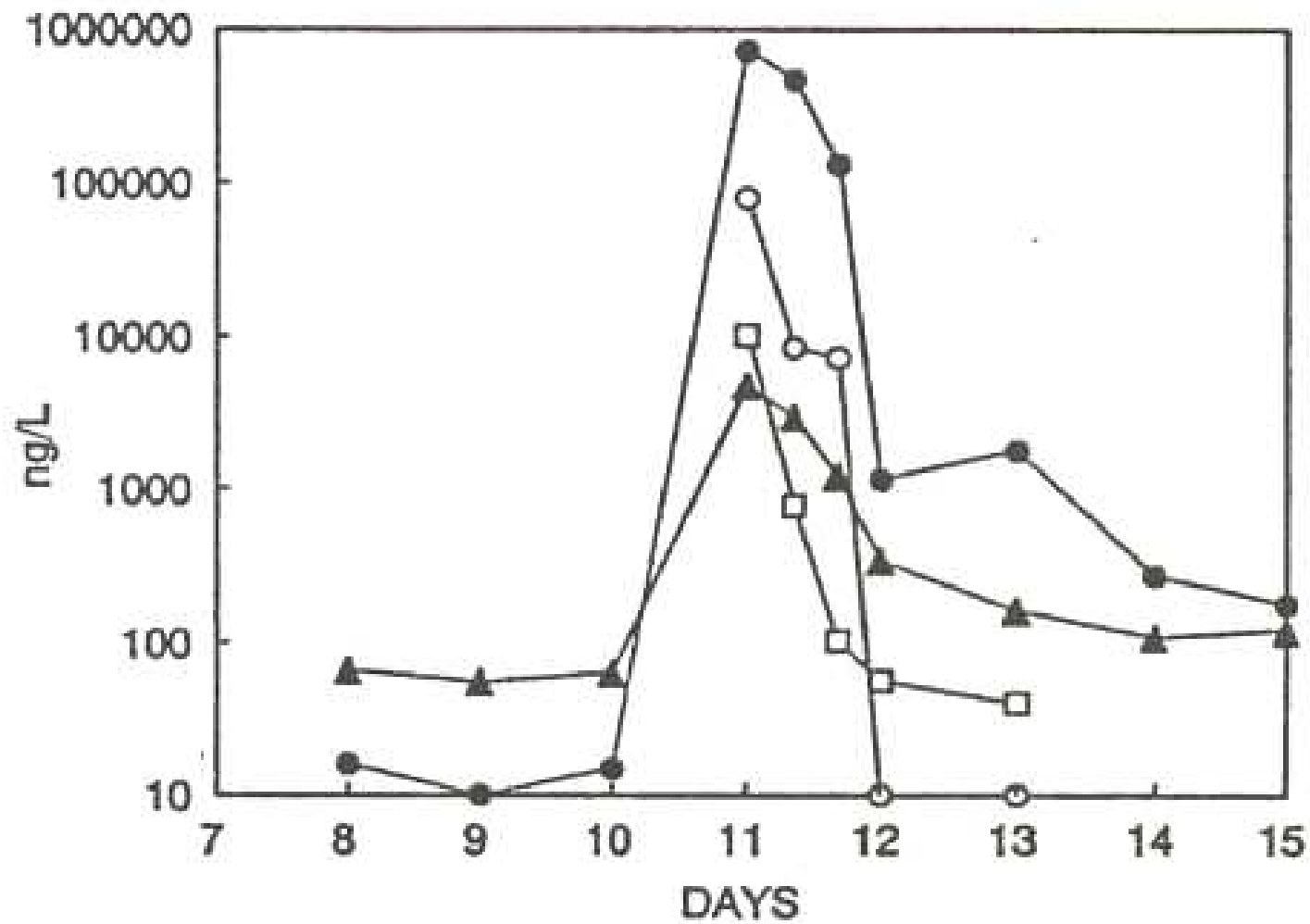
^aSignificant difference between randomized and nonrandomized groups.

	Randomized (IL-6 Test Positive)		Nonrandomized (IL-6 Test Negative) (n = 492)
	Placebo (n = 222)	Afelimomab (n = 224)	
Median serum IL-6, pg/mL	4,189	5,769	431 ^a
Median serum TNF, pg/mL	93	108	61 ^a

Plasma/Serum levels of LPS and cytokines in patients with meningococcal septic shock

Died (hours after admission)	LPS	TNF- α	IL-1	IL-6
	<i>ng/ml</i>	<i>pg/ml</i>	<i>U/ml</i>	<i>ng/ml</i>
1/3	300	30,000	4.6	2,400
6	170	600	0.05	1,731
9	12.0	78	0.15	918
39	10.5	300	<0.02	300
Survived	3.8	65	<0.02	666
Survived	2.8	7	ND	81
Survived	2.8	33	<0.02	189
Survived	2.7	33	<0.02	165
29	1.8	22	ND	ND
Survived	0.8	13	<0.02	660

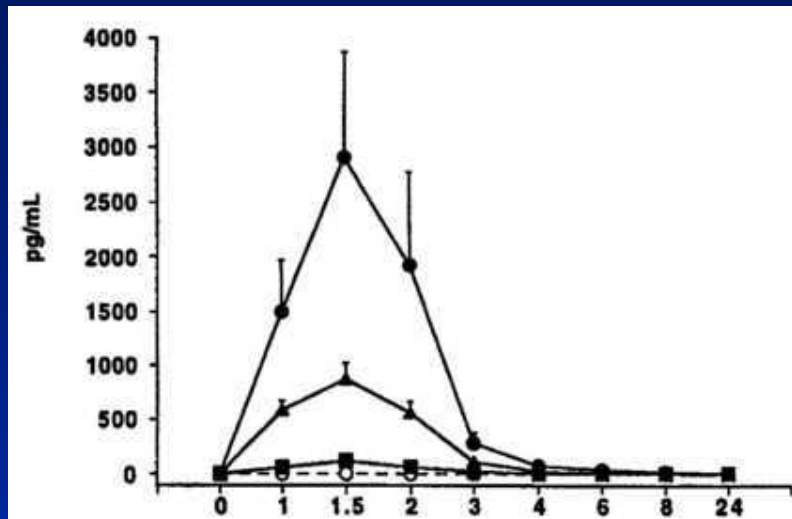
Plasma or serum were collected on admission to hospital.



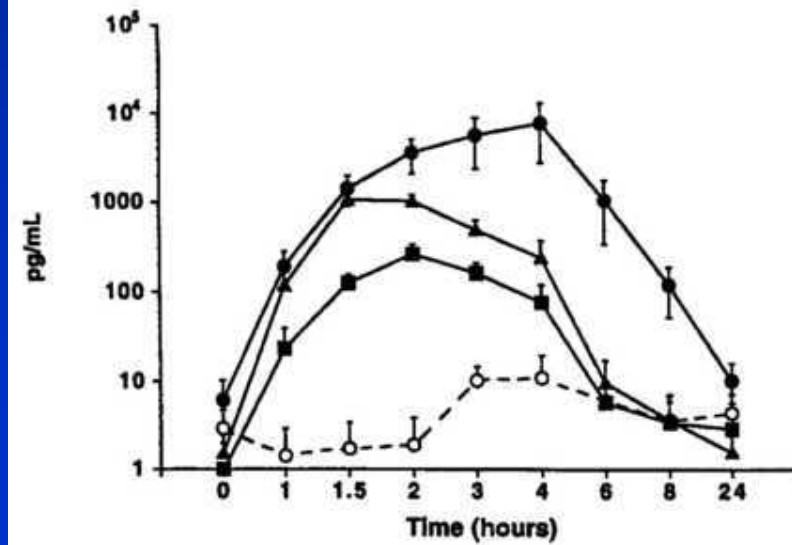
Damas et al Crit care Med 1997

Endotoxine iv chez volontaires sains

TNF alpha



IL6



Suffredini A et al. 1999;179(5):1278-1282

Plasma Cytokine and sTNFRII Concentrations on Hospital Admission in OHCA Patients, in Patients With Sepsis (Positive Control Group), and in Healthy Volunteers (Negative Control Group)

Cytokines and Receptors, pg/mL	OHCA Patients (n=61)	Patients With Sepsis (n=5)	Healthy Volunteers (n=7)
TNF- α	16 (0–30)	16 (0–46)	0 (0–0)*
sTNFRII	5714 (3629–8350)	4000 (7021–12 656)	1458 (1589–3617)‡
IL-1ra	13 972 (1947–40 319)	72 897 (657–94 884)	46 (0–111)‡
IL-6	177 (53–355)	406 (390–4901)*	0 (0–0)‡
IL-8	67 (22–183)	399 (76–529)	0 (0–0)‡
IL-10	122 (41–250)	199 (160–1003)	0 (0–0)‡
RANTES	7035 (3892–20 369)	2021 (583–2184)†	11 957 (9527–12 817)

Data are median (25% to 75% quartile). OHCA patients had a plasma cytokine pattern similar to that observed in patients with sepsis.

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$, and ‡ $P < 0.001$ for patients with sepsis and healthy volunteers vs OHCA patients.

Peak Plasma Concentrations of Cytokines during the First Eight Hours after Penicillin Treatment in Patients with Louse-Borne Relapsing Fever

CYTOKINE	CONTROL GROUP (N=29)	ANTI-TNF-α FAB GROUP (N=20)	P VALUE
	ng/liter		
TNF- α	1764 \pm 1237	10 \pm 6†	<0.001
Interleukin-8	2000 \pm 1925	205 \pm 410	<0.001
Interleukin-6	50 \pm 44	17 \pm 17	<0.001
Interleukin-1 β	15 \pm 15	9 \pm 11	Not significant

*Plus-minus values are means \pm SD.

Où observe-t-on les chocs septiques?

- Expérience d'infectiologue:
 <5% des patients sont en choc
- Pneumonie communautaire:
 <10% des patients se retrouvent en
 soins intensifs

Infections aux Urgences

- Shapiro et al: Ann Emerg Med 2006
- 3102 patients « infectés » sur 1 an
- choc septique: 1.3%

Epidémiologie du sepsis en USI

C Alberti (ICM 2002)

- 1 an de surveillance (1997-1998) dans 28 USI de 6 pays européens, Canada et Israël
- 14364 patients admis dont 8353 > 24H
- 21.1% infectés à l'entrée
- 18.9% infectés durant le séjour en USI

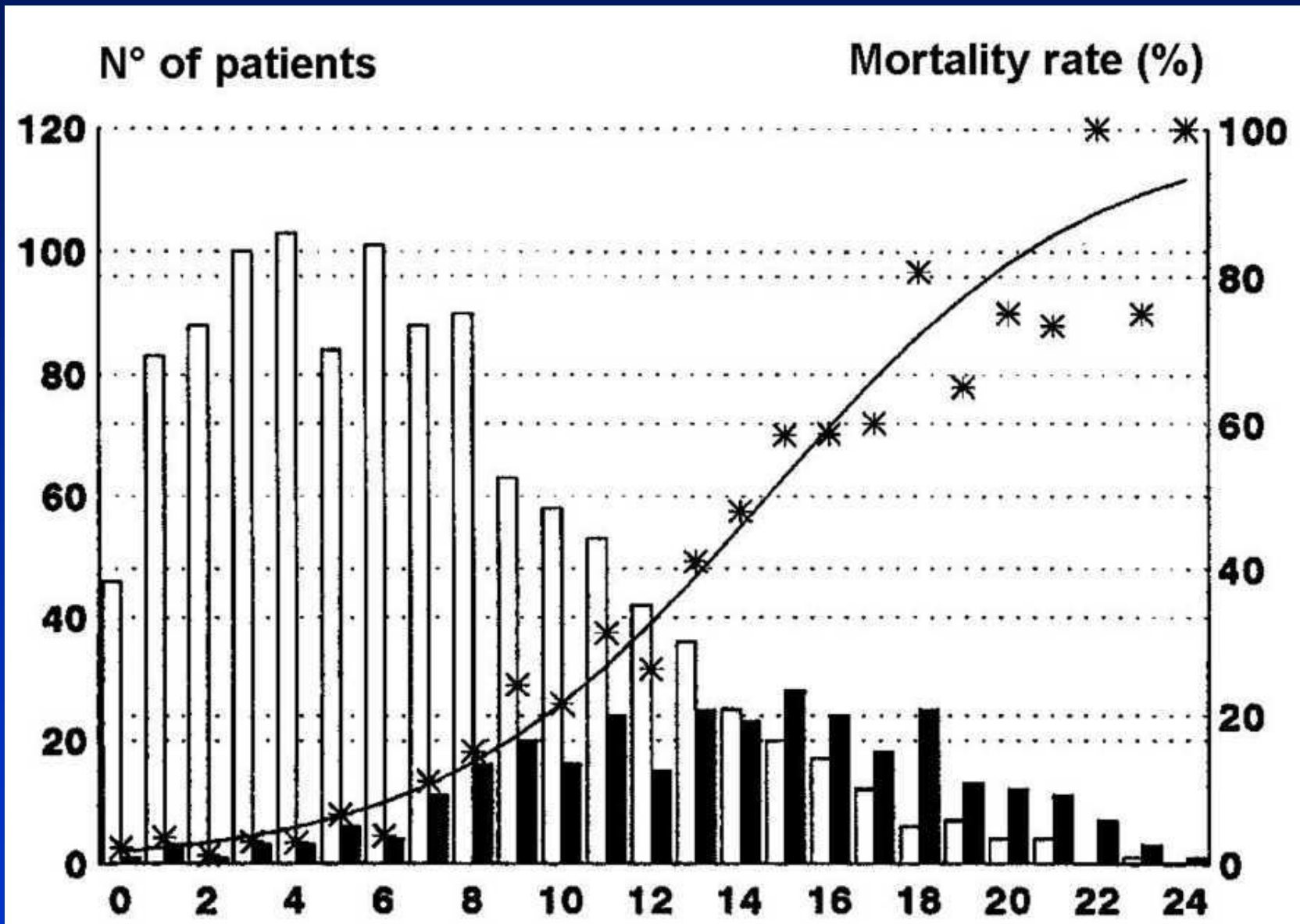
Epidémiologie du sepsis

Infections acquises en USI

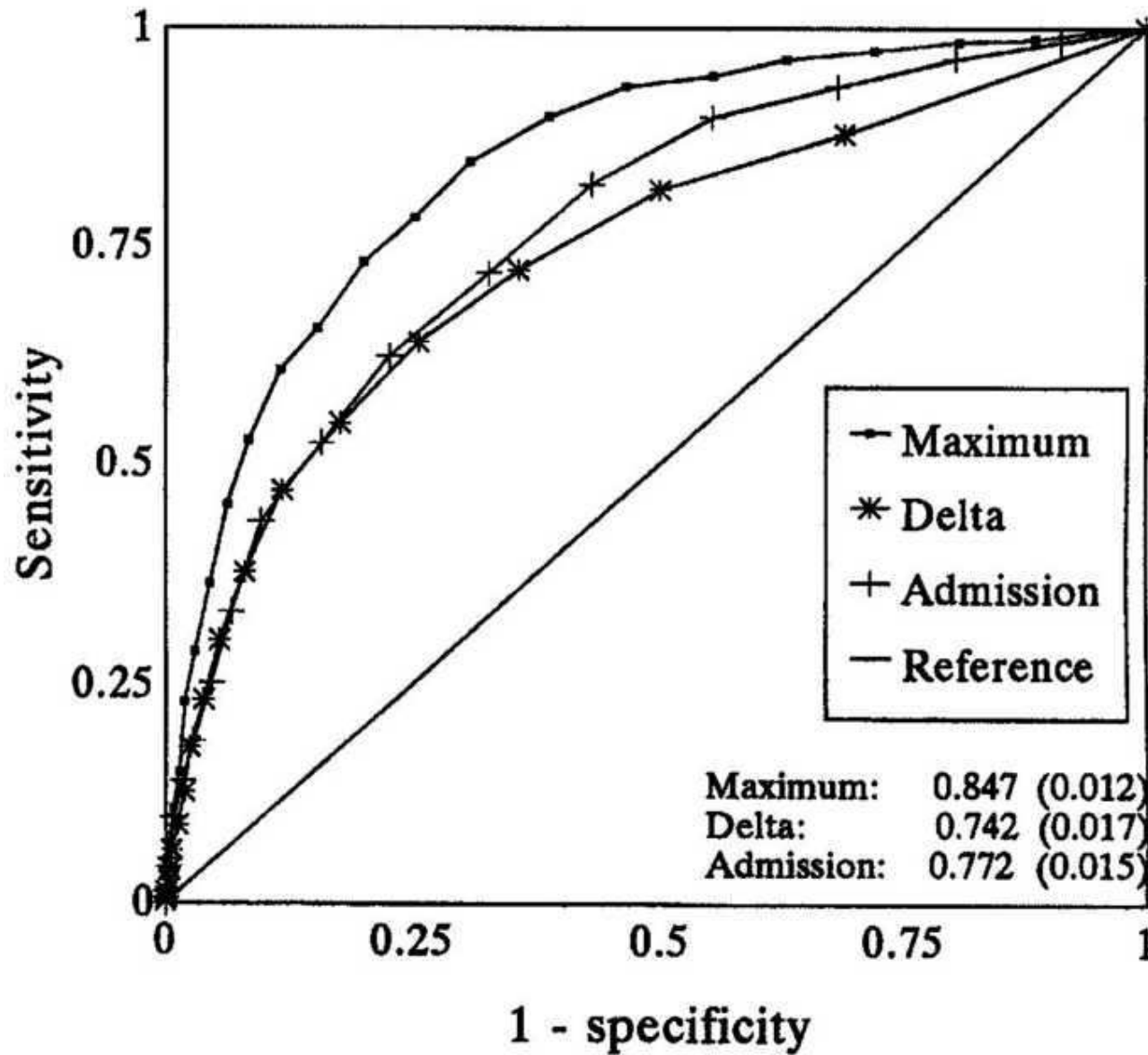
• Gravité	Incidence	Mortalité
• sans SIRS	17.4%	30.9%
• Sepsis	26.5%	26.8%
• Sepsis sévère	26.6%	40.7%
• Choc septique	29.6%	62.8%

SOFA

Score	0	1	2	3	4
Fonction respiratoire PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂ (%)	> 400	301 - 400	201 – 300	101 – 200 avec support respiratoire	≤ 100 avec support respiratoire
Hémostase Plaquettes (x10 ³ /mm ³)	> 150	101 - 150	51 – 100	21 – 50	≤ 20
Fonction hépatique Bilirubine (mg/dL) (umol/L)	< 1,2 < 20	1,2 – 1,9 20 – 32	2,0 – 5,9 33 – 101	6,0 – 11,9 102 – 204	> 12,0 > 20,4
Fonction circulatoire Hypotension	Aucune	MAP <70mmHg	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (n'importe quelle dose)	Dopamine > 5 ou epi ≤ 0,1 ou norepi ≤ 0,1 (μg/kg/min)	Dopamine > 15 ou epi ≤ 0,1 ou norepi ≤ 0,1 (μg/kg/min)
Fonction neurologique Score de Glasgow		13 – 14	10 à 12	6 à 9	< 6
Fonction rénale Créatinine (mg/dL) (umol/L) ou débit urinaire		1,2 – 1,9 110 - 170	2,0 – 3,4 171 - 299	3,5 – 4,9 300 – 440 ou 201 – 500mL/jour	> 5 > 440 ou < 200mL/jour



Moreno R et al. *Intensive Care Med.* 1999;25:686-696

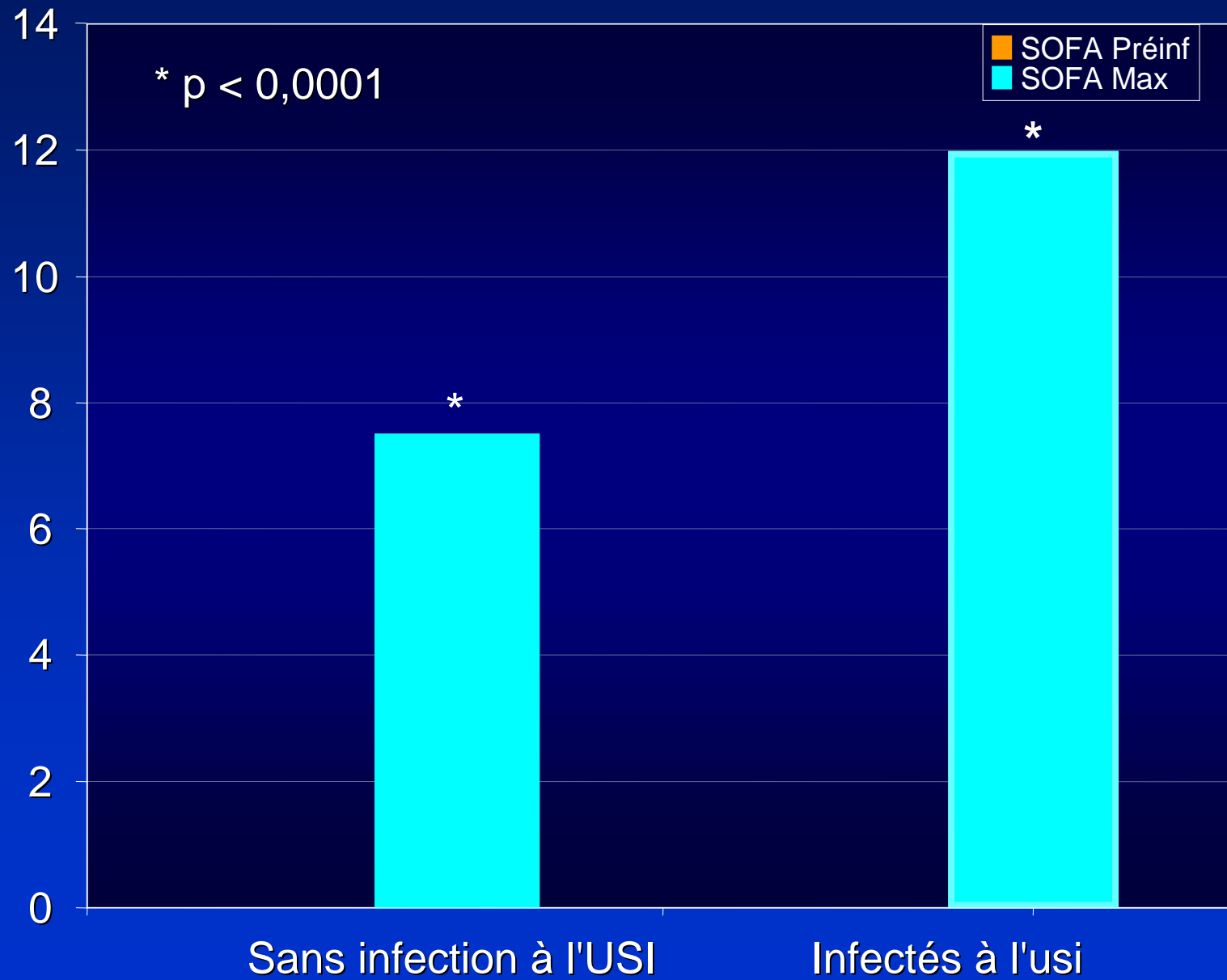


Moreno R et al. *Intensive Care Med.* 1999;25:686-696

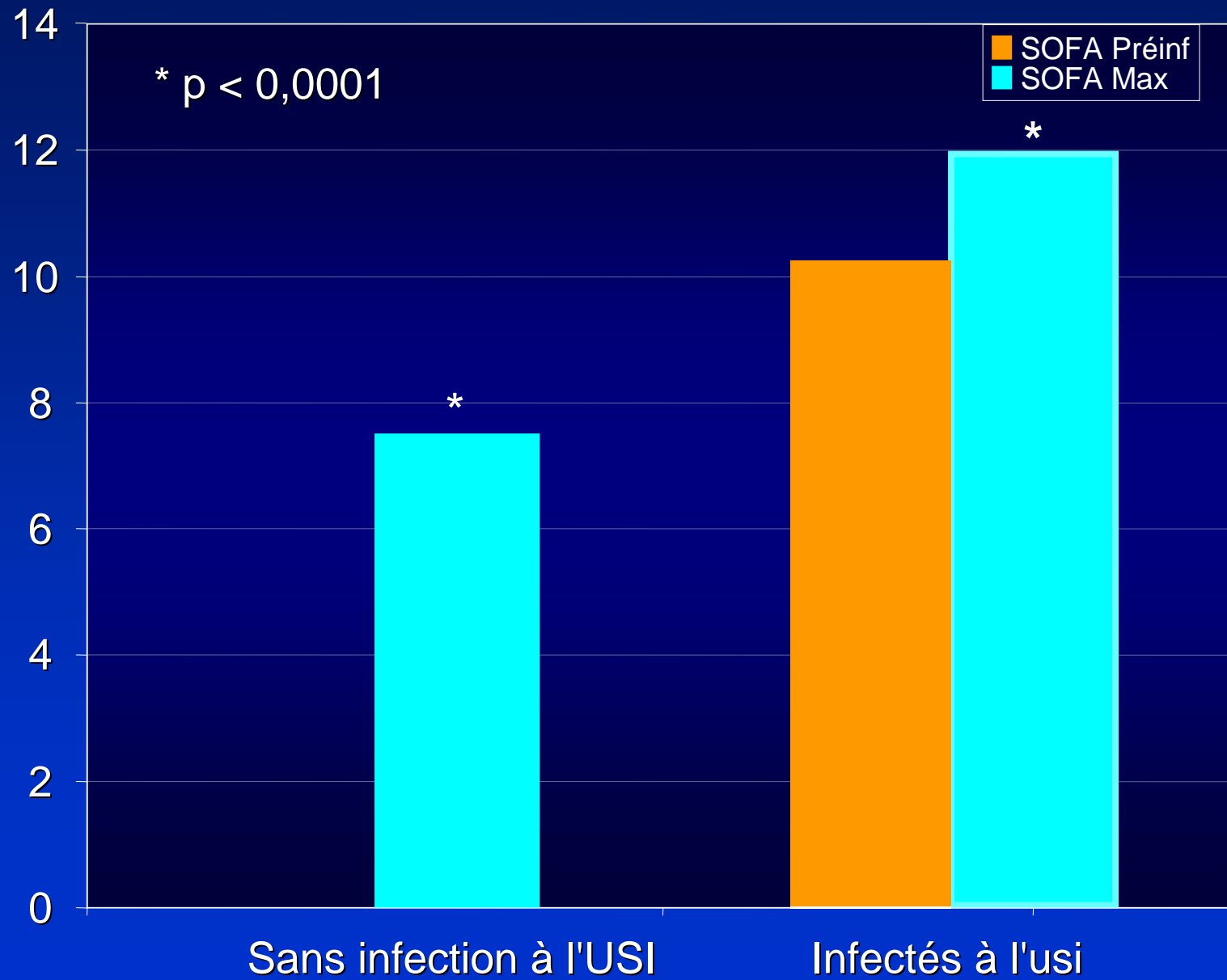
Score SOFA et dérivés

- SOFA 1^{er} jour
- SOFA Max : somme de toutes les dysfonctions et défaillances (DD) quels que soient le moment et la durée
(Intensive Care Med, 1999)
- SOFA Préinf : somme de toutes les DD présentes avant l'infection acquise en USI
- SOFA Postinf : somme des DD après inf USI

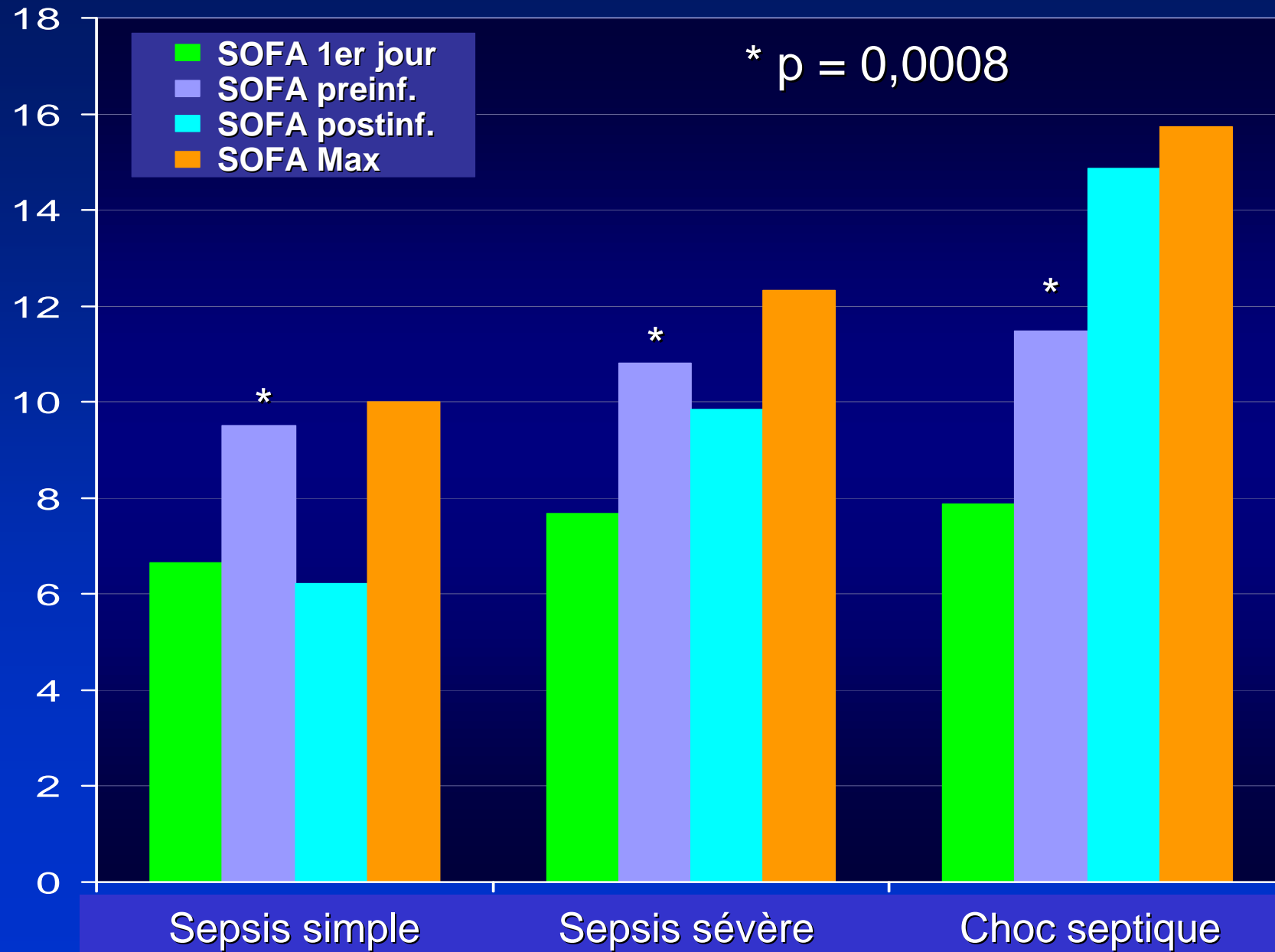
Scores SOFA



Scores SOFA



Scores SOFA lors d'infection acquise à l'USI



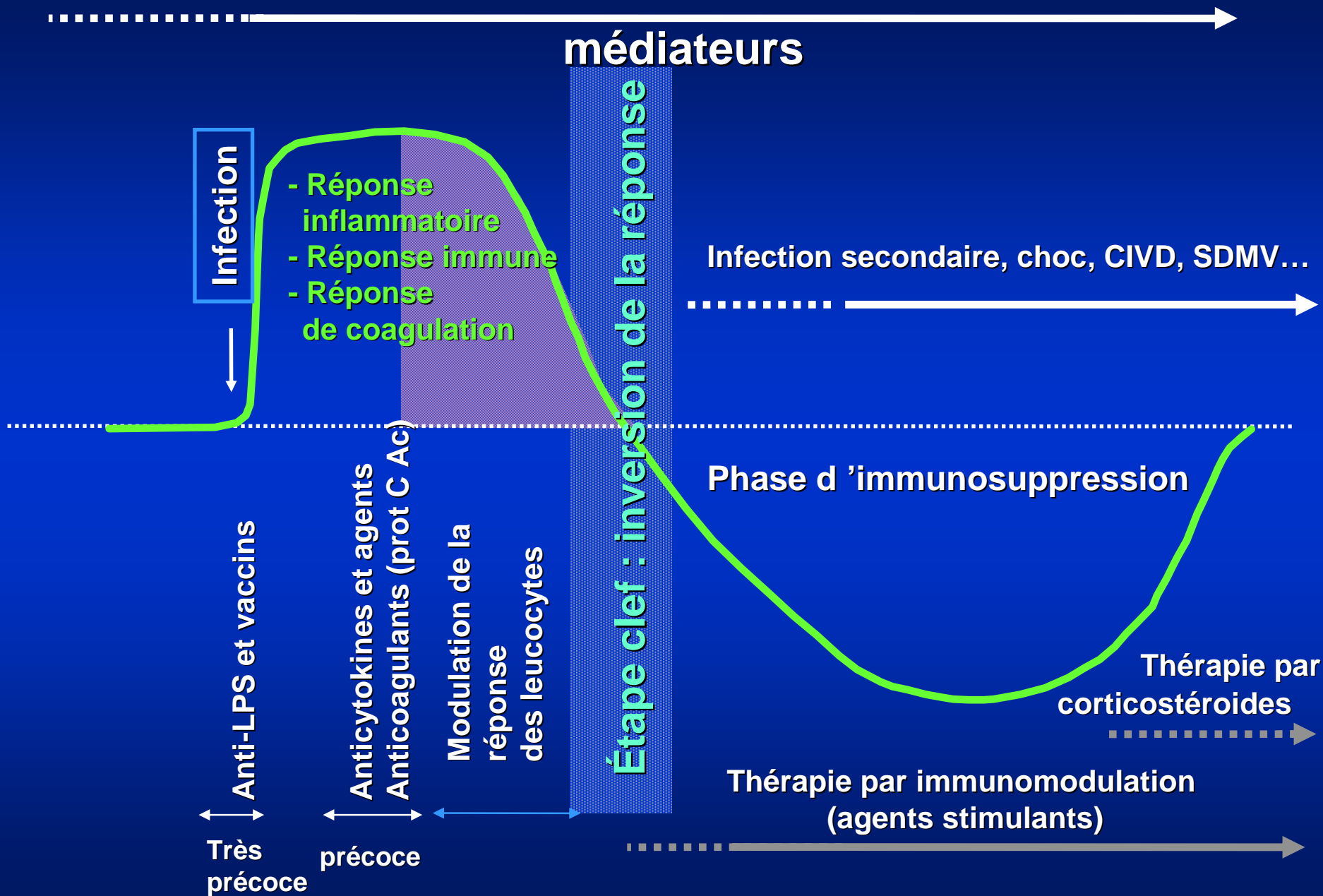
**L'insuffisance polyviscérale
favorise l'apparition
du choc septique**

Circonstances du choc septique

- Le choc septique est-il la conséquence d'une libération excessive de médiateurs inflammatoires?
- Le choc septique est-il la conséquence d'une susceptibilité particulière et d'une perte des capacités de défense?

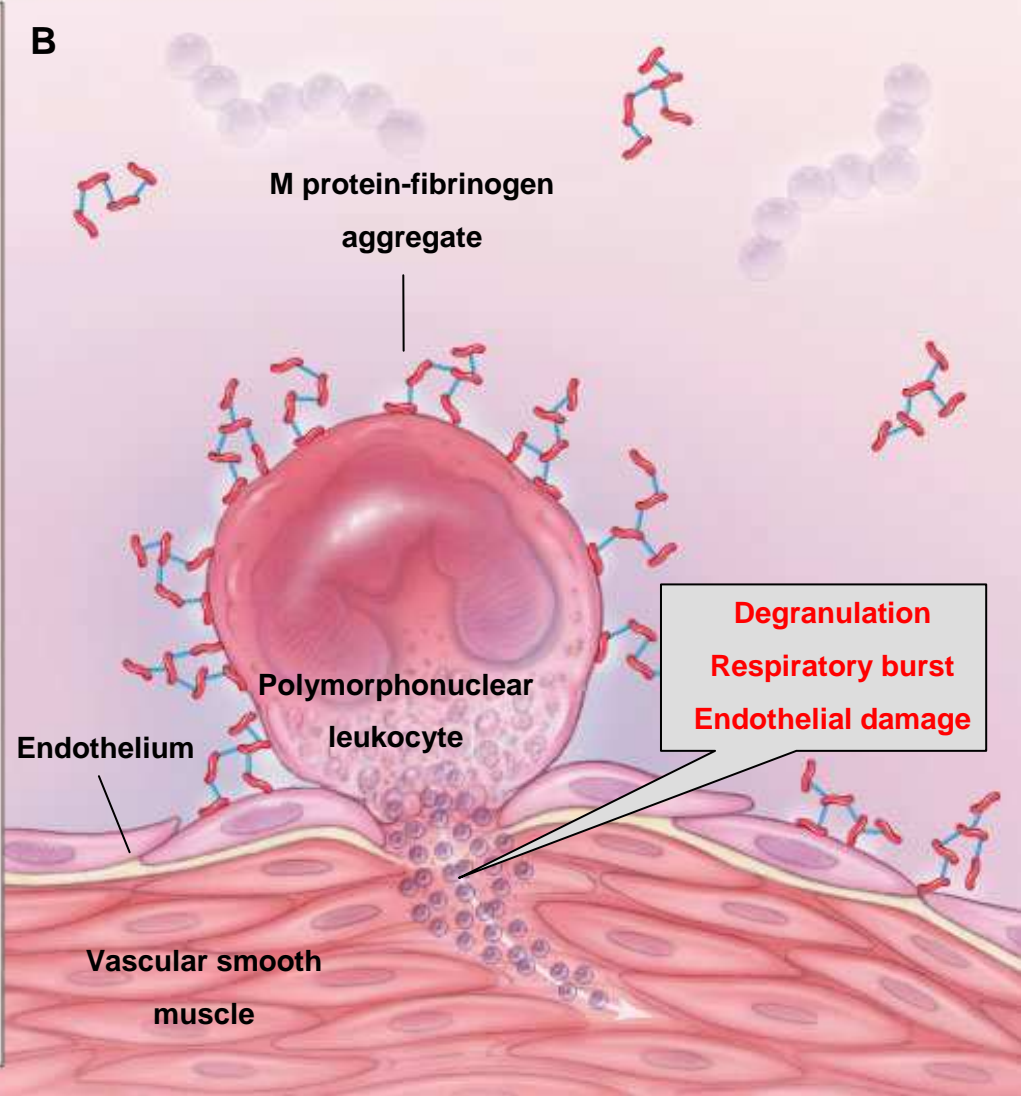
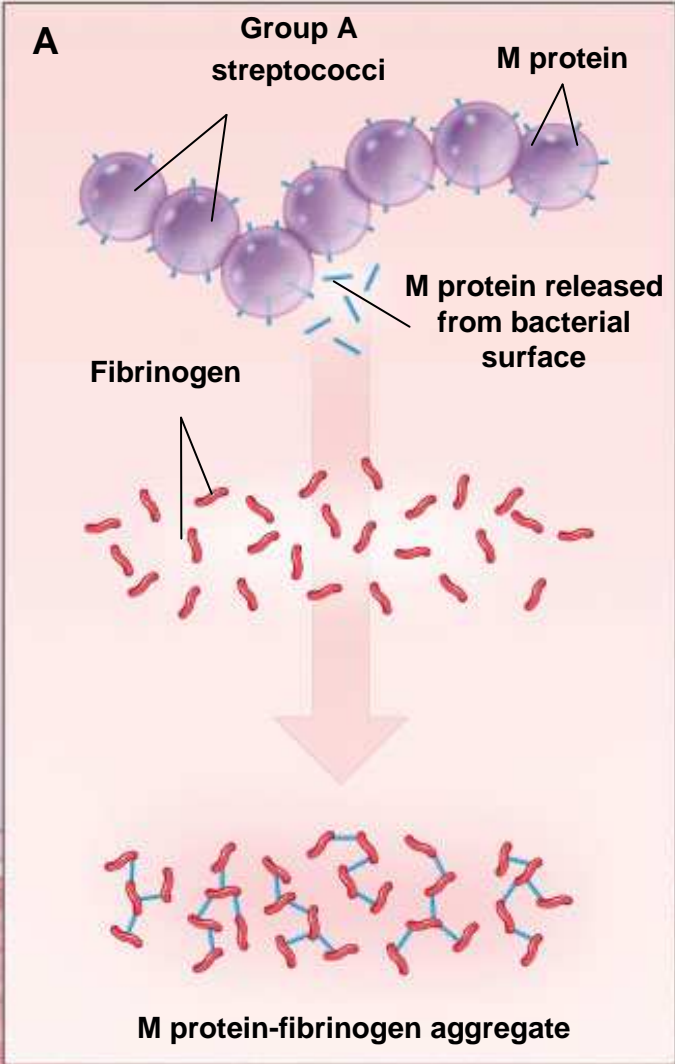
Thérapeutique dirigée contre les

médiateurs



Choc streptococcique

- Storm cytokinique ?
- Séquence différente du choc provoqué par BGN: l'insuffisance rénale précède le collapsus circulatoire



Fièvre typhoïde

- Maladie infectieuse constamment bactériémiante
- Facteurs bactériens permettant de survivre dans les macrophages et d'éviter les neutrophiles
- Troubles neurologiques associés
- Pas d'atteinte pulmonaire
- Mortalité < 1%

HOURS AFTER ENDOTOXIN INJECTION	ENDOTOXIN <i>EU/ml†</i>	TNF- α BY ELISA	TNF- α BY BIOASSAY	INTERLEU- KIN-6 <i>pg/ml</i>	INTERLEU- KIN-8	G-CSF
3.6	NA	14,630	9,157	NA	NA	NA
6.8	0.38	147	17	263,510	16,410	NA
11.5	<0.05	NA	NA	51,910	3,190	NA
22.5	0.19‡	NA	NA	1,620	520	277,070
24.0	0.80‡	22	<10	927	380	230,690
24.5	<0.05	NA	NA	489	230	174,200
25.5	<0.05	16	<10	480	210	164,870
26.5	NA	<10	<10	590	650	10,630
48.0	NA	<10	<10	NA	NA	NA
Normal value§	<0.05	<10	<10	<100	<50	<100

*TNF- α was measured by bioassay and ELISA, interleukin-6 and granulocyte colony-stimulating factor by a double-ligand immunoassay, and interleukin-8 by ELISA. G-CSF denotes granulocyte colony-stimulating factor, and NA not available.

†1 EU = 0.1 ng of U.S. Standard Reference Endotoxin.

‡This value may represent exogenous contamination of the specimen.

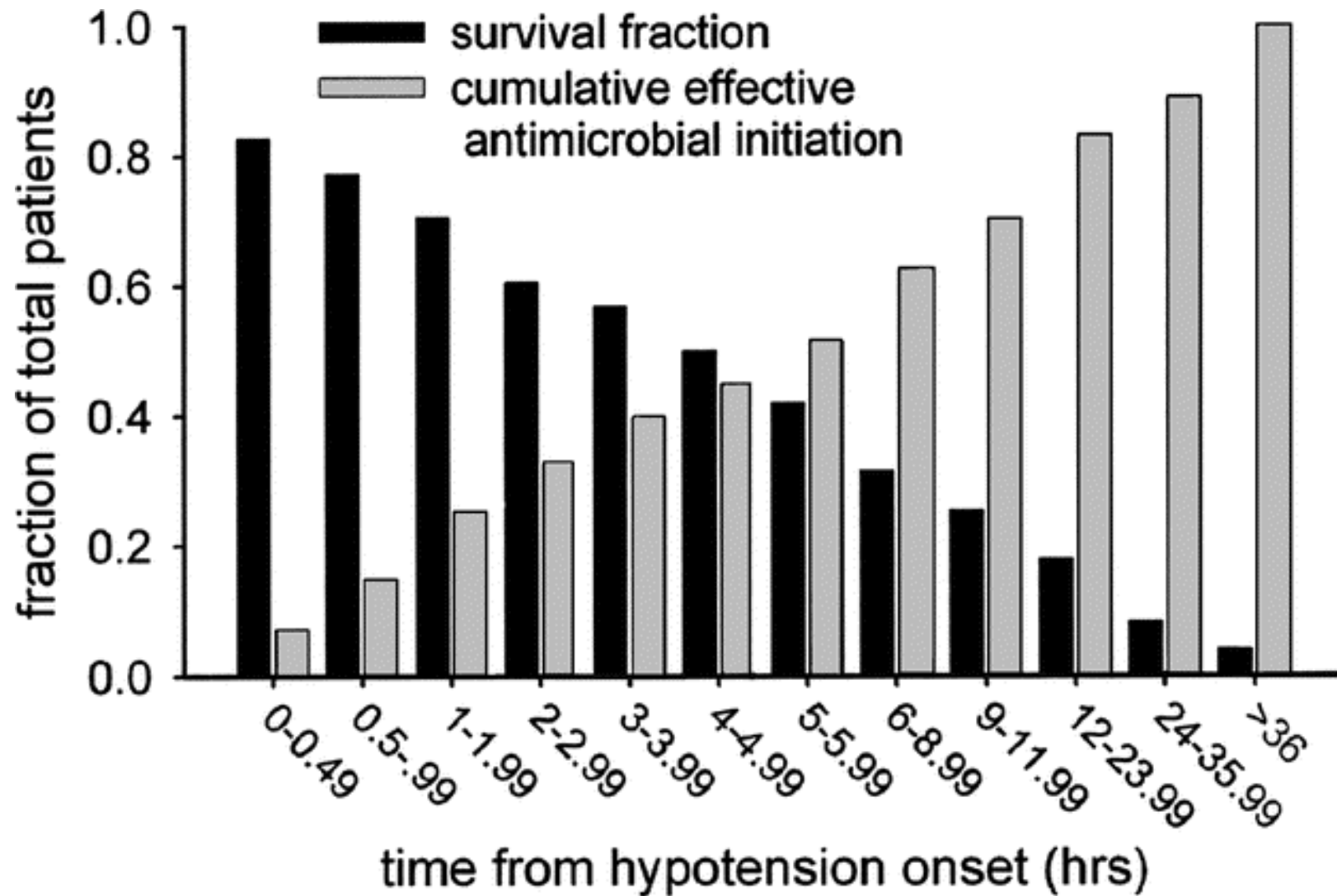
§Normal values are based on product information from R&D Systems and studies in human volunteers.^{4,14}

Serial serum concentrations of endotoxin and cytokines after the injection of *S. minnesota* endotoxin

Taveira da Silva *et al.* N Engl J Med. 1993

Infection à CA-MRSA

- Infection cutanées graves chez des jeunes adultes sains
- Pneumonie nécrosante mortelle
- Leucocidine de Panton-Valentin



Arguments contre « l'hyperinflammation »

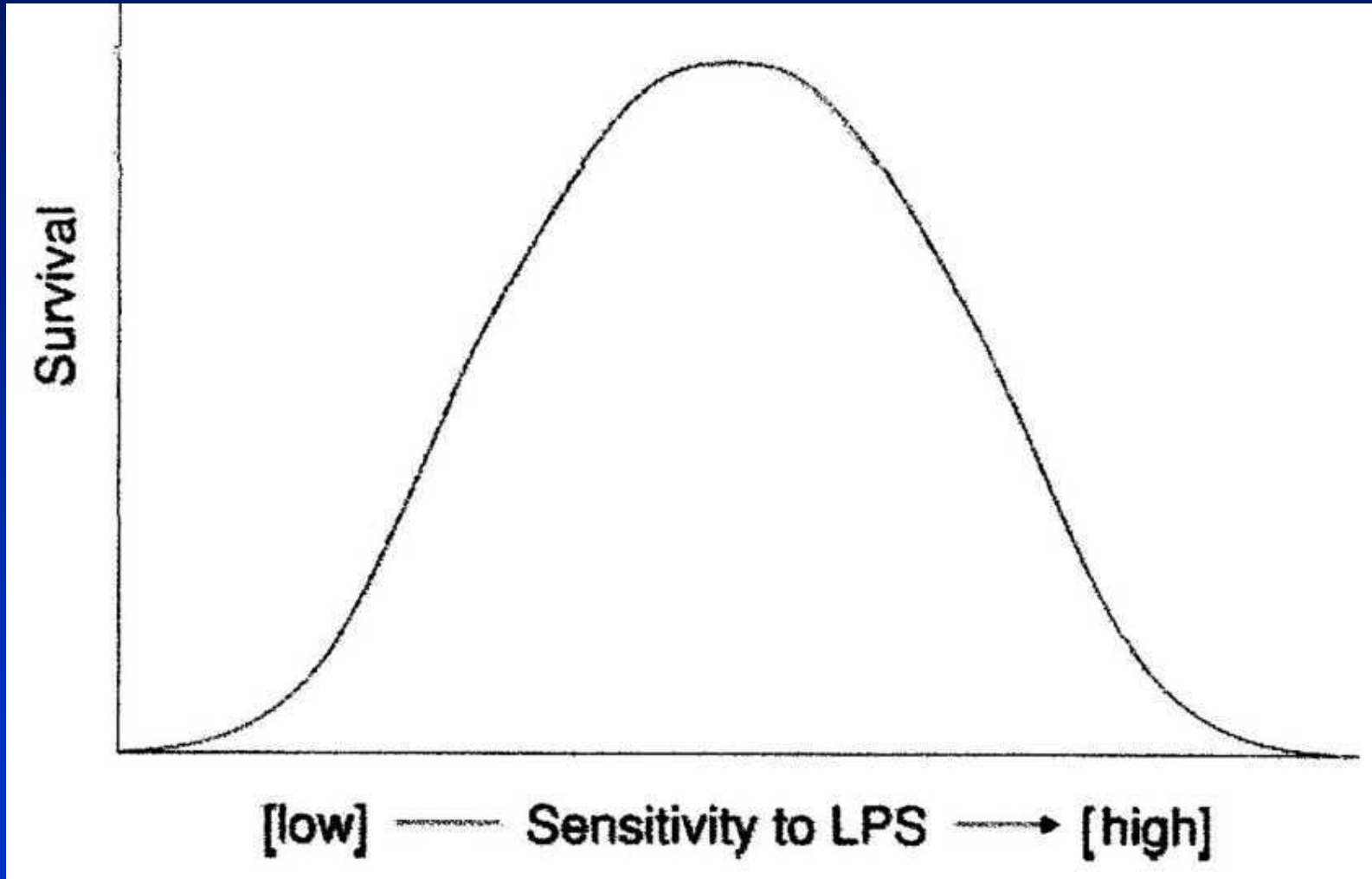
- 1) Pas de taux élevés de TNF dans les études anti TNF
- 2) Taux de cytokines du sepsis équivalentes aux taux retrouvés chez volontaires sains, après arrêt cardiaque, lors de réaction de Jarisch-Herxheimer
- 3) Anti-inflammation corrélée au devenir

Arguments contre « l'hyperinflammation »

- 4) épidémiologie du sepsis
- 5) réponse aux antibiotiques
- 6) les maladies infectieuses peuvent être très différentes: rôle central des facteurs microbiens
- 7) l'infection est gravissime en cas de corticothérapie, en cas de splénectomie, de cirrhose

Hypothèse unificatrice

- Le sepsis dépend de la non maîtrise du foyer primaire
- Les facteurs de virulence qui détournent les mécanismes de défense jouent un rôle majeur
- La dysfonction organique préalable favorise l'infection
- Le climat antiinflammatoire réactionnel majore le risque secondaire



Conclusions (1)

- Il est loin d'être démontré que la réaction inflammatoire est excessive.
- La susceptibilité des patients aux infections apparaît prépondérante
- Le « sepsis » uniformise indûment la pathologie infectieuse qui est diverse
- Ce sont les facteurs bactériens qui sont responsables de l'expression clinique des infections

Conclusions (2)

- *Retour au schéma classique*
redonnons la place centrale aux bactéries
réduisons nos manœuvres invasives
améliorons nos défenses
- Les modèles animaux sont critiquables
- L'épidémiologie du sepsis doit être revue

Traitement du choc septique

Points clés du traitement

- 1) Antibiothérapie
- 2) Remplissage vasculaire
- 3) Contrôle du foyer
- 4) Corticostéroïde ?
- 5) Protéine C activée?

Choc septique

- Défaillance circulatoire
- Hypotension, vasodilatation, élévation du débit cardiaque
- Le remplissage vasculaire ne corrige pas l'hypotension
- Vasopresseurs
dopamine, norepinephrine,
epinephrine
- Hyperlactacidémie: pas toujours

Antibiothérapie

- Sans attendre: urgence
- Après hémocultures et si possible après prélèvements au site incriminé
- Choix: infection communautaire?
Infection nosocomiale?
Foyer responsable?
Antibiothérapie préalable?

Antibiothérapie

- Ne pas hésiter à recourir à un large spectre ou à une association.
- Association: pas d'avantage thérapeutique mais assure un maximum de couverture
- Adaptation du traitement pour monothérapie ciblée dès que germe(s) identifiés.

Choix empirique

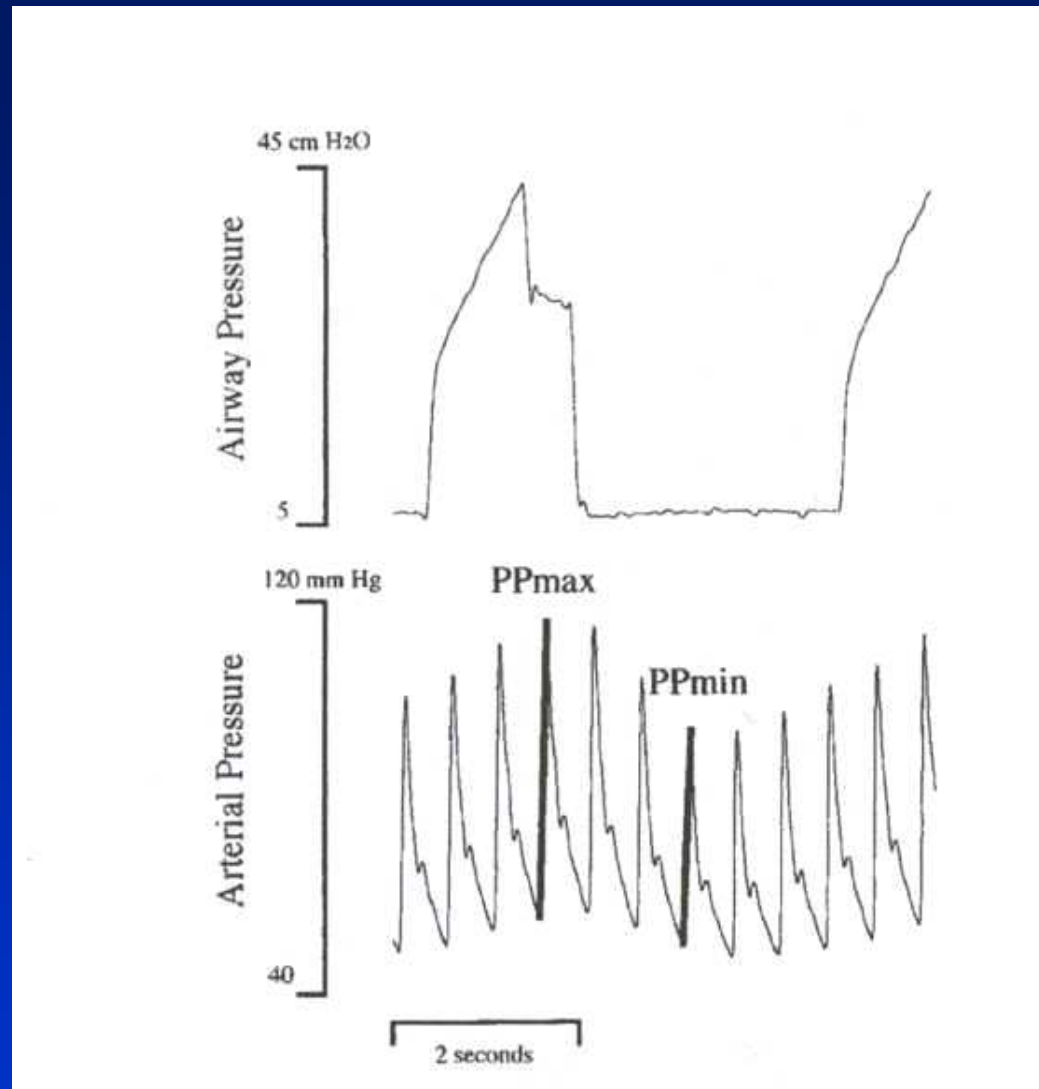
- Infection communautaire:
Cefotaxime avec ou sans Quinolone
- Infection nosocomiale:
Cefepime, ou piperacilline-tazobactam avec ou sans une Quinolone ou un Aminoside

Remplissage: but à atteindre

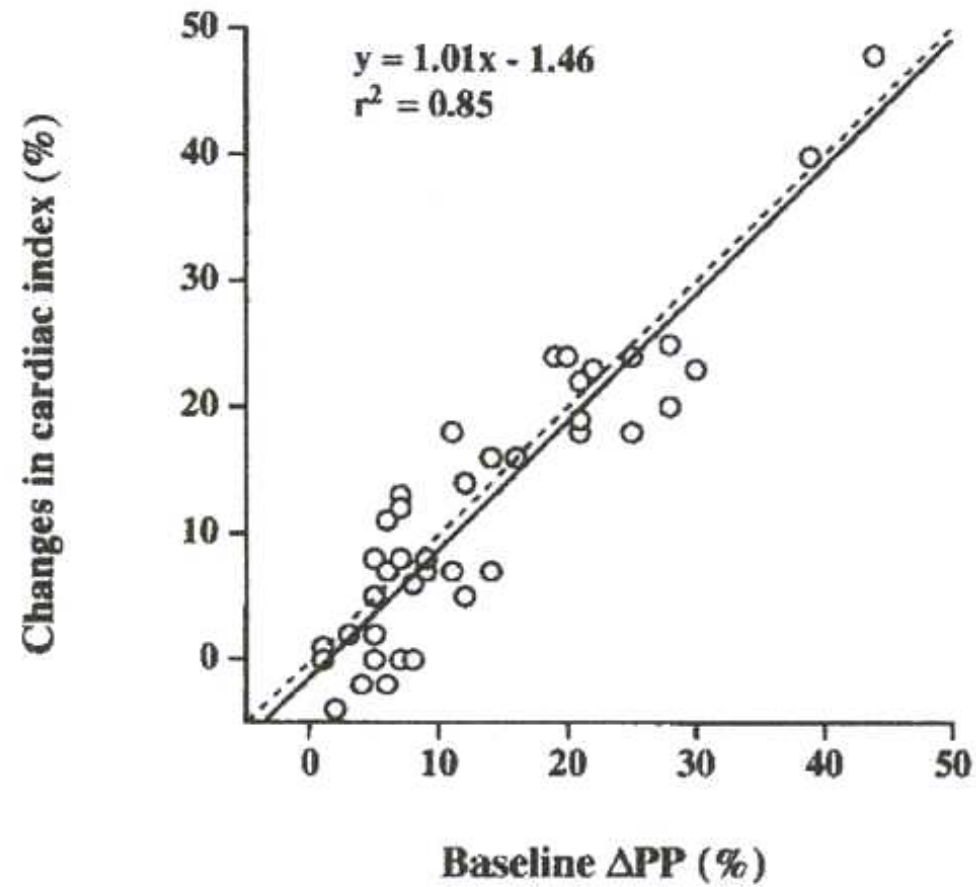
- Remplissage:
 - Pression veineuse centrale 8-12 mmHg
 - Pression artérielle moyenne > 65mmHg
 - Saturation veineuse centrale en O₂ > 70%
- Cathéter veineux central
- Ligne artérielle
- Sonde urinaire

Remplissage

- 1) Charge vasculaire:
10 à 20 ml/kg cristalloïdes or
300 - 500 ml colloïdes
pour obtenir PVC > 8-12 mmHg
- Chez les patients ventilés, regarder la variation de pouls



Michard F et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-138.



Michard F et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 134-138.

Remplissage

- 2) Si PVC $>$ 8-12 mmHg et hypotension persiste: ajout de vasopresseur

- dopamine
- Norepinephrine

pour PAM $>$ 65 mmHG

Remplissage

- 3) Mesure Sat V O₂
Elle doit être > 70%
- Si ce n'est pas le cas: considérer
Transfusion pour hématicrite = 30%
ou Dobutamine pour
augmenter le débit cardiaque

Contrôle du foyer infectieux

- 1) Drainage des abcès ou des collections
 - Abcès Intra-abdominaux: voie percutanée ou chirurgicale
 - Empyème thoracique
 - Arthrite septique
 - Pyélonéphrite
 - Cholangite

Control of the source of infection

- Débridement:
 - Fasciite nécrosante
 - Nécrose pancréatique
 - Infarctus digestif
 - Médiastinite: postopératoire
 - descendante
 - perforation
 - oesophagienne

Contrôle du foyer

- Retrait des corps étrangers:
 - Cathéter
 - Sonde
 - Prothèses, implants

Corticostéroïdes ?

- Doses faibles d 'hydrocortisone permettent de réduire les vasopresseurs:
Briegel et al (CCM 1999)
Bollaert et al (CCM 1998)

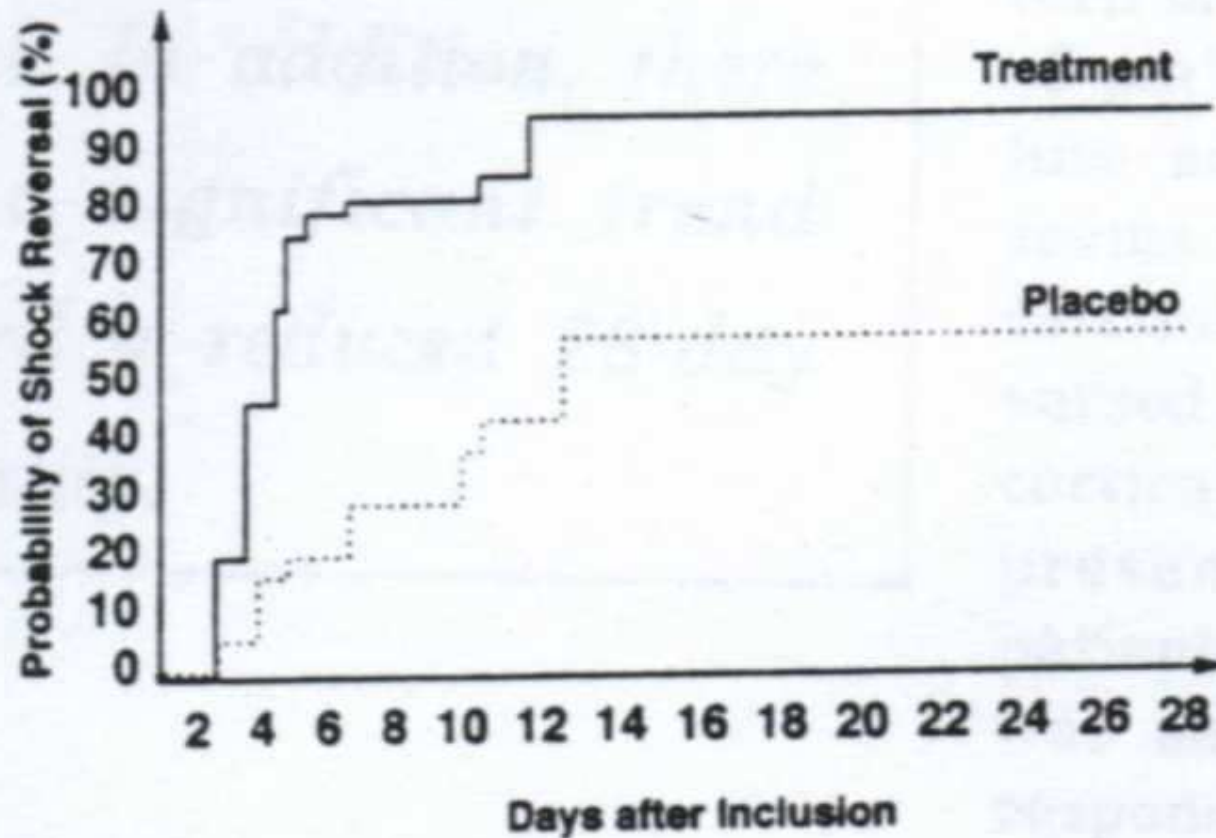


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of 28-day reversal of shock.

Bollaert CCM 1998

Multicentre french study (Annane et al JAMA 200)

- test ACTH : répondeur et non répondeur
- 4 X 50 mg d ' hydrocortisone iv + 50µg fludrocortisone po améliore la survie des patients non répondeurs: de 37 à 47%

Corticus study

- 500 patients
- Etude multicentrique patients en choc septique
- Pas de différence de mortalité
- Pas de différence entre répondeur et non répondeur au test ACTH

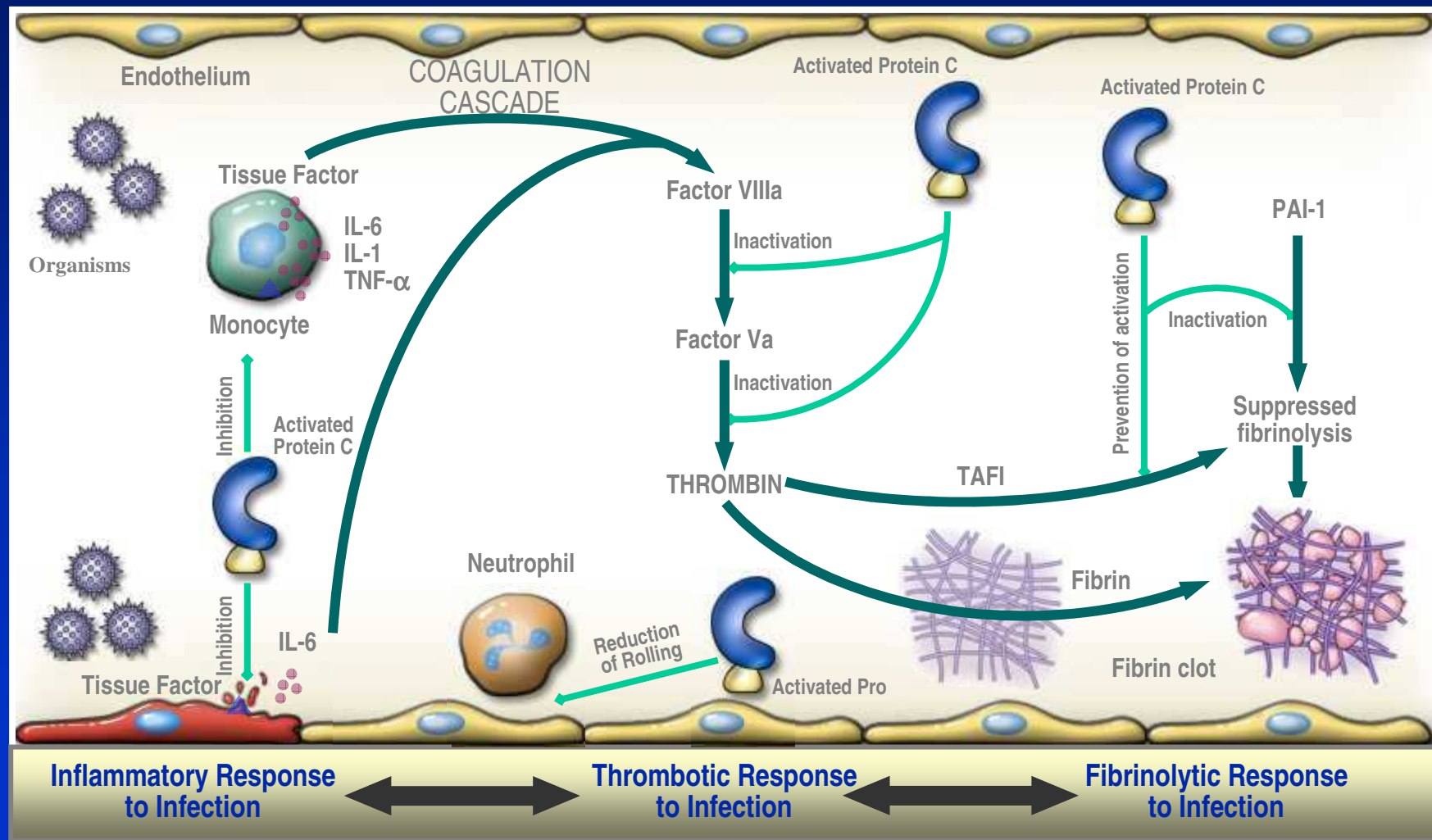
Recommandation

- Faibles doses d ' Hydrocortisone (50 - 100 mg) peuvent être administrés en cas d 'instabilité hémodynamique malgré l 'administration de vasopresseurs.

Recombinant activated protein C

- La première étude positive recourant à une molécule autre que antibiotique dans le choc septique (NEJM 2001)
- agent antiinflammatoire
- agent anticoagulant

The Role of Endogenous Activated Protein C in Patients with Severe Sepsis



PROWESS - BERNARD GR et al. New Engl. J. Med. 2001; 344: 699-709.

Activated protein C

- Cependant
coûteux !
Pas d'action visible
Pas de bénéfice pour patients à faible risque
- Dangereux patients chirurgicaux
Pas d'action chez les enfants
- Nouvelle étude en cours

Activated protein C

- Cependant
coûteux !
Pas d'action visible
Pas de bénéfice pour patients à faible risque
- Dangereux patients chirurgicaux
Pas d'action chez les enfants
- Nouvelle étude en cours

Conclusion

- Prise en charge rapide
- Antibiothérapie immédiate
- Correction paramètres circulatoires
Contrôler Sat V O2
- Toujours contrôler le foyer
- hydrocortisone: patients non stabilisés,
proteïn C activée: patients graves (2
organ failures)