

Choc septique (Chapitre 167 du traité complet)

J. Lemarié, S. Gibot

PLAN DU CHAPITRE

Définition	196	Traitements	208
Épidémiologie	197	Monitoring	210
Physiopathologie	197	Pronostic	211
Défaillances d'organes	203	Perspectives	211
Diagnostic	206		

Définition

Le terme sepsis trouve ses origines dans le grec ancien *σήπις*, qui signifie « putréfaction ». Les premières descriptions de sepsis remontent à l'Égypte ancienne. Certaines grandes pandémies ont profondément modifié le cours de l'histoire, telles que la peste noire à la fin du Moyen Âge, responsable de l'éradication de 30 à 50 % de la population européenne, ou bien l'importation de la variole lors de la découverte du Nouveau Monde au XVI^e siècle, en partie responsable de l'holocauste des populations amérindiennes. Avec l'avènement de la théorie des germes au XIX^e siècle, le sepsis est défini comme la diffusion d'un organisme pathogène dans la circulation sanguine. Mais la constatation d'états septiques sévères malgré le développement de traitements antimicrobiens efficaces entraîne progressivement une prise de conscience sur l'interaction entre le germe responsable et la réponse de l'hôte, aboutissant au concept de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) [1].

Le terme sepsis couvrant un spectre hétérogène de présentations cliniques, un panel d'experts réuni en 1992 a proposé la première définition consensuelle du sepsis et a également établi une classification clinique simple de trois situations de gravité croissante :

- le sepsis : SIRS associé à une infection ;
- le sepsis sévère : sepsis avec dysfonction d'au moins un organe ;
- le choc septique : sepsis sévère associé à une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat [2].

Ces définitions, légèrement révisées en 2003, ont finalement été drastiquement modifiées en 2016 avec notamment deux abandons : celui du concept de SIRS, jugé trop peu spécifique et correspondant à une réponse inflammatoire « appropriée » à une agression, et celui du sepsis sévère, la

pertinence d'un continuum de gravité clinique entre sepsis, sepsis sévère et choc septique étant remise en question [3]. Par cet abandon, le panel d'experts a également souhaité insister sur le caractère « inapproprié », dérégulé de la réponse inflammatoire dès le stade de sepsis, au cours duquel des dysfonctions d'organes sont déjà constatées. Les définitions retenues sont donc les suivantes :

- le sepsis correspond à une ou plusieurs dysfonctions d'organes menaçant le pronostic vital, engendrées par la réponse dérégulée de l'hôte à une infection prouvée ou suspectée. Ces dysfonctions d'organes sont évaluées objectivement par des critères cliniques et biologiques rassemblés dans le score SOFA, avec une valeur seuil retenue supérieure ou égale à 2 (tableau 167.1) ;
- le choc septique est défini comme un sous-groupe de sepsis au cours duquel les perturbations circulatoires et cellulaires/métaboliques sont suffisamment profondes pour augmenter significativement le risque de mortalité. Les critères cliniques retenus pour parler de choc septique sont la nécessité de recourir à un traitement par vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg ET un taux de lactate > 2 mmol/L, en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat.

L'utilisation du score SOFA nécessitant la réalisation de nombreux prélèvements biologiques, l'intérêt d'un score SOFA simplifié, basé sur trois paramètres cliniques simples, comme outil de *screening* des patients à risque de sepsis, a été évalué de façon rétrospective sur d'énormes bases de données hospitalières américaines, correspondant à près de 5 millions de patients (tableau 167.2). Pour une valeur ≥ 2 de ce score simplifié, baptisé « quickSOFA », la valeur prédictive de mortalité hospitalière était supérieure à celle du score SOFA classique ou du SIRS chez des patients non hospitalisés en réanimation [4]. Son utilisation comme outil

Tableau 167.1 Critères diagnostiques des dysfonctions d'organes au cours du sepsis. Une modification aiguë du score de SOFA ≥ 2 est retenue comme valeur seuil de définition du sepsis.

Système	Paramètre	Score				
		0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 avec assistance ventilatoire	< 100 et assistance ventilatoire
Coagulation	Numération plaquettaire (G/L)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hépatique	Bilirubine, mg/L (mmol/L)	< 12 (< 20)	12–19 (20–32)	20–59 (33–101)	60–119 (102–204)	> 120 (204)
Cardiovasculaire	(Posologies de catécholamines en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pendant au moins 1 h)	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine	Dopamine 5,1–15 ou adrénaline $\leq 0,1$ ou noradrénaline $\leq 0,1$	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
Neurologique	Échelle de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Rénal	Créatinine, mg/L ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	< 12 (110)	12–19 (110–170)	20–34 (171–299)	35–49 (300–440)	< 50 (440)
	Diurèse (mL/jour)				< 500	< 200

Tableau 167.2 Calcul du score quickSOFA (qSOFA). Un score ≥ 2 permet d'identifier un patient à risque de sepsis.

Critères cliniques	Points
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	1
Fréquence respiratoire $\geq 22/\text{min}$	1
Échelle de Glasgow ≤ 14	1

de *screening* des patients infectés à risque de sepsis est donc encouragée; un score ≥ 2 devant conduire à la réalisation de prélèvements biologiques afin d'identifier des dysfonctions d'organes (calcul du score SOFA complet).

Épidémiologie

L'incidence globale du sepsis et du choc septique semble en augmentation, principalement en raison de la prévalence croissante des populations vulnérables (vieillesse de la population, augmentation des défaillances chroniques, patients immunodéprimés) et d'une meilleure détection. Dans la plupart des registres s'intéressant aux pays occidentaux, le choc septique représente 10 à 15 % des admissions en réanimation. On estime l'incidence du sepsis et du choc septique en réanimation à 75 000 cas par an en France, 750 000 aux États-Unis et probablement plus de 19 millions de cas dans le monde [5].

Physiopathologie

Réponse immunitaire à l'agression (fig. 167.1)

Immunité innée

Reconnaissance des pathogènes par les PRR

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Depuis la découverte du récepteur *Toll* en 1985 et de son implication dans la réponse immunitaire aux bactéries et aux champignons chez la drosophile une décennie plus tard, la compréhension des mécanismes moléculaires qui permettent la reconnaissance des pathogènes a été profondément améliorée [6]. La détection initiale de l'infection s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*), exprimés principalement par les cellules de l'immunité innée (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, etc.), mais également par des cellules « non professionnelles » comme les cellules épithéliales, endothéliales ou les fibroblastes [7]. Les PRR sont répartis en quatre grandes familles : les *Toll-Like Receptors* (TLR), les *C-type Lectin Receptors* (CLR), les *Retinoic acid inducible gene 1-Like Receptors* (RLR) et les *Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptors* (NLR). Tous ces récepteurs ont la particularité de reconnaître des motifs microbiens conservés, regroupés sous le nom de PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Ces PAMP sont par exemple le LPS (lipopolysaccharide), un constituant majeur de la paroi des bactéries Gram négatif, l'acide lipotéichoïque présent au niveau de la paroi des bactéries Gram positif, des composants d'origine fongique comme le β -glucan, ou encore des composés nucléotidiques d'origine virale.

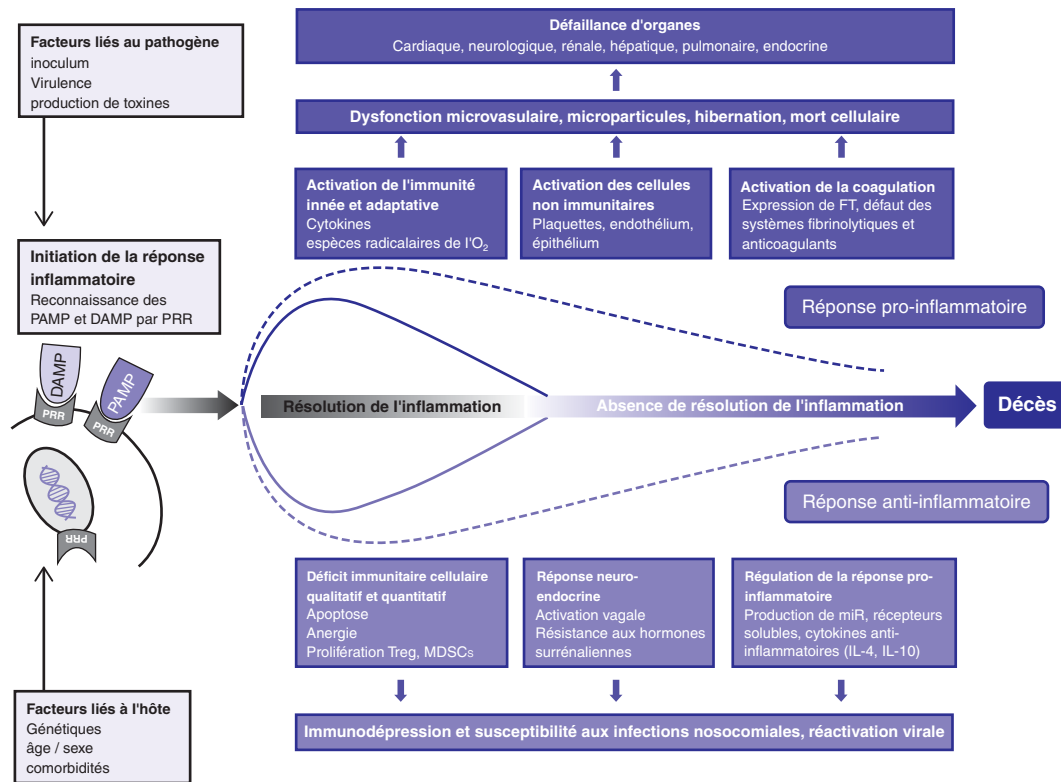


Fig. 167.1 Réponse immunitaire à l'infection. La réponse de l'hôte à un pathogène est initiée après la reconnaissance de motifs microbiens conservés appelés PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) par des récepteurs spécialisés, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Ces récepteurs sont également activés par des signaux endogènes de danger, les DAMP (*Damage-Associated Molecular Patterns*). La réponse immunitaire ainsi initiée associe simultanément un versant pro-inflammatoire et un versant anti-inflammatoire, dont l'amplitude et la durée sont deux déterminants pronostiques critiques. La réponse pro-inflammatoire contribue à la survenue de défaillances d'organes, alors que la réponse anti-inflammatoire aboutit à un état d'immunodépression augmentant le risque de surinfection et de réactivation virale.

Les TLR sont les PRR les plus étudiés à ce jour. Dix TLR ont été identifiés chez l'Homme; la plupart sont des récepteurs transmembranaires exprimés à la surface de la cellule, mais certains sont situés au niveau d'organelles intracellulaires. TLR2 détecte différents composants d'origine bactérienne, fongique ou virale. Il est notamment à l'origine de la reconnaissance de l'acide lipotéichoïque. TLR4 participe à la détection du LPS en interagissant avec la protéine MD2, mais est également impliqué dans la reconnaissance de certains virus en se liant à des protéines de leur enveloppe. TLR3 fait partie des TLR intracellulaires et participe à la détection de certains ARN viraux. La fixation d'un ligand sur un TLR est à l'origine d'une cascade de signalisation intracellulaire complexe, dépendant soit de Myd88 soit de TRIF et aboutissant à la genèse d'une réponse inflammatoire *via* l'activation du facteur de transcription NF- κ B ainsi que la transcription d'interférons de type 1.

Les CLR sont impliqués dans la détection d'ARN double brin de nombreux virus et aboutissent aux mêmes voies d'activation que les TLR. Les CLR sont des récepteurs exprimés à la surface des cellules dendritiques, capables de reconnaître des polysaccharides d'origine virale, bacté-

rienne et fongique (β -glucan notamment), et déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire qui soit active directement NF- κ B, soit interagit avec les TLR [8]. Ils sont également impliqués dans la reconnaissance des cellules nécrotiques *via* le récepteur Clec9A [9]. Les NLR participent au déclenchement d'une réponse inflammatoire selon deux mécanismes distincts : les récepteurs de type NOD agissent de façon synergique avec les TLR après reconnaissance de motifs bactériens, tels que le peptidoglycane, et aboutissent à la transcription de médiateurs inflammatoires *via* NF- κ B, alors que les récepteurs de type NLRP entraînent l'activation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 *via* l'inflammasome [10].

Similitudes, quelle que soit l'agression : rôle des DAMP

Mais les ligands des PRR ne sont pas uniquement des motifs microbiens. Ces récepteurs détectent également des signaux de danger, appelés alarmines ou DAMP (*Damaged-Associated Molecular Patterns*), et déclenchent l'activation des mêmes voies de signalisation intracellulaire [11]. Les DAMP sont principalement relargués passivement par

les cellules nécrotiques, quel que soit le phénomène ayant entraîné la mort cellulaire (infection, traumatisme, etc.), et peuvent aussi être sécrétés activement, notamment par les cellules de l'immunité innée. Plusieurs dizaines de DAMP sont aujourd'hui identifiés, et l'implication de certains au cours du choc septique a été particulièrement étudiée. HMGB1 est une protéine constitutive nécessaire à la régulation de la transcription de l'ADN, présente dans tous les types cellulaires [12]. Elle est rapidement détectable dans la circulation sanguine au cours du choc septique ou au cours de processus inflammatoires stériles comme les polytraumatismes ou la pancréatite aiguë. En plus de son relargage passif par les cellules nécrotiques, HMGB1 est sécrétée par des cellules phagocytaires activées. Sa reconnaissance par TLR4 aboutit à la même cascade de signalisation intracellulaire que la reconnaissance du LPS lors des pathologies infectieuses. Les protéines S100A8 et S100A9 sont les protéines les plus abondantes au niveau du cytoplasme des neutrophiles et des monocytes. Lorsqu'ils sont activés, les phagocytes peuvent activement sécréter un complexe hétérodimérique de ces protéines. Ce complexe joue un rôle pivot au cours de l'amplification de l'inflammation, qu'elle soit stérile ou non, *via* sa reconnaissance par TLR4 notamment [13].

La compréhension des mécanismes d'activation de la réponse immunitaire innée par des signaux microbiens et/ou par des signaux de danger permet aujourd'hui d'expliquer la similitude des tableaux cliniques présentés par les patients au cours du choc septique ou au cours de pathologies inflammatoires stériles (post-chirurgie majeure, polytraumatismes, brûlures étendues, choc cardiogénique en phase tardive, etc.).

Réponses pro- et anti-inflammatoires concomitantes

L'activation des voies de signalisation médiées par les PRR aboutit dès les premières heures de l'infection à la production de nombreuses cytokines, au premier rang desquelles figurent le TNF- α et l'interleukine (IL)-1 β . Lorsqu'elles sont administrées à des animaux, ces cytokines pro-inflammatoires peuvent reproduire toutes les caractéristiques du choc septique. Ces médiateurs primaires vont induire la production et la sécrétion de nombreux médiateurs secondaires, tels que certains médiateurs lipidiques (*Platelet-Activating Factor*, prostaglandines, leucotriènes, facteur tissulaire), de nombreuses chimiokines permettant le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires au niveau du foyer infectieux (MCP-1, MCP-3, MIP-1 α), des espèces radicalaires de l'oxygène aux propriétés antimicrobiennes, du monoxyde d'azote ou d'autres cytokines.

Cependant, la réponse immunitaire au cours du sepsis n'implique pas uniquement la production de médiateurs pro-inflammatoires. De nombreuses observations cliniques suggèrent d'ailleurs que les patients septiques présentent une immunodépression acquise. Ainsi, les premières descriptions de réactivation d'herpès labial au cours des pneumonies à pneumocoque remontent à plus d'un demi-siècle [14]. La réactivation de virus latents a depuis été confirmée chez les patients de réanimation (CMV, VZV) [15, 16]. Les patients de réanimation présentent également une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales bactériennes et

fongiques [17, 18]. Parallèlement à la production de médiateurs pro-inflammatoires, le système immunitaire active différents mécanismes cellulaires, humoraux et neurologiques anti-inflammatoires. Parmi ces mécanismes, on peut par exemple citer la production concomitante de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-4 et l'IL-10, la libération d'antagonistes endogènes du TNF- α ou de l'IL-1 β (TNF *receptors*, IL-1 *receptor antagonist*), l'anergie de nombreux effecteurs cellulaires (macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, lymphocytes T) ou l'activation du réflexe neuro-inflammatoire *via* le nerf vague [19, 20].

Cette réponse anti-inflammatoire au cours du sepsis a été désignée sous l'acronyme CARS (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) [21]. Il a longtemps été suggéré que la réponse à l'infection suivait un processus biphasique : une première phase hyperinflammatoire, suivie par une phase d'immunodépression. Cependant, il a été retrouvé à de nombreuses reprises que la production de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-4 et l'IL-10, ne survenait pas dans un second temps, mais bien concomitamment à la production des cytokines pro-inflammatoires [22]. Un nouveau concept a donc progressivement émergé, au cours duquel les deux phases anti- et pro-inflammatoires surviennent en parallèle, et le risque d'évolution péjorative est en fait corrélé à l'absence de résolution de cet état inflammatoire. Ce nouveau concept a été particulièrement appuyé par l'étude du transcriptome leucocytaire au cours de situations inflammatoires variées, publiée par Xiao *et al.* en 2011 [23]. Dans cette étude, les gènes transcrits par les globules blancs de sujets sains soumis à une épreuve endotoxinique, de patients polytraumatisés et de patients brûlés ont été analysés de façon répétée sur une période de 28 jours. L'analyse de ce transcriptome leucocytaire a permis de mettre en évidence plusieurs points cruciaux pour la compréhension de la réponse immunitaire :

- quelle que soit l'agression étudiée, il existe un véritable orage génomique aboutissant à la reprogrammation de plus de 80 % des fonctions cellulaires et des voies de signalisation ;
- la reprogrammation est quasiment superposable au cours des trois situations étudiées ;
- les voies pro- et anti-inflammatoires sont activées de façon concomitante et seule l'absence de résolution de cette réponse inflammatoire est associée à une évolution péjorative [24, 25].

Antigènes naturels, système du complément

L'hôte possède d'autres mécanismes naturels constitutifs anti-infectieux [26]. Les peptides antimicrobiens sont produits par certaines cellules immunitaires, mais également au niveau des muqueuses, et sont présents dans les sécrétions comme la salive, la sueur ou le surfactant. Les principaux peptides antimicrobiens sont les cathélicidines, les défensines et les protéines de reconnaissance du peptidoglycane. Le système du complément est un élément primordial de l'immunité innée. Il est composé de plusieurs protéines solubles ou présentes à la surface des cellules. L'activation du système du complément par différentes voies conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) aboutissant à la mort de la cellule. La

« voie classique » constitue un lien entre l'immunité innée et adaptative par activation du CAM après reconnaissance de motifs microbiens par des immunoglobulines spécifiques. La « voie alterne » est activée par reconnaissance aspécifique de motifs bactériens, notamment par le C3b. La voie des lectines met en jeu la MBP (*Mannose-Binding Protein*), qui initie l'activation de ce système après reconnaissance d'oligosaccharides présents à la surface de nombreuses bactéries et champignons. Enfin, une sous-population de lymphocytes B sécrète des anticorps dits « naturels », capables de détecter des antigènes jamais rencontrés par l'organisme auparavant [27].

Immunité adaptative

Le rôle des cellules de l'immunité adaptative au cours du choc septique est moins clair, tout du moins en clinique, malgré d'intenses recherches expérimentales. L'observation la mieux confirmée, aussi bien au cours du sepsis expérimental que chez l'humain, est l'apoptose massive des populations lymphocytaires B et T [28, 29]. Bien que l'immunité adaptative soit souvent perçue comme une immunité à réponse retardée, de nombreux travaux ont mis en évidence l'implication précoce dès les premières heures des lymphocytes B et T au cours du sepsis. Ainsi, les lymphocytes B sont nécessaires à la production cytokinique majeure à la phase initiale du sepsis, *via* la reconnaissance directe de PAMP, par un mécanisme indépendant de toute production d'anticorps [30]. De même, les lymphocytes CD4 T_H1 sont particulièrement impliqués dans la genèse et l'entretien d'un environnement pro-inflammatoire par la production d'IFN- γ et d'IL-1 β . Une situation rencontrée par les réanimateurs et qui permet d'illustrer l'importance de ces effecteurs cellulaires est le *Toxic Shock Syndrome* (TSS). Au cours du TSS, une toxine, le plus souvent d'origine staphylococcique ou streptococcique, agit comme un superantigène, c'est-à-dire qu'elle permet une liaison aux cellules présentatrices d'antigènes indépendante de toute reconnaissance antigénique. Ainsi, jusqu'à 20 % du *pool* de lymphocyte T est activé simultanément et aboutit à un orage cytokinique [31]. L'implication précoce des lymphocytes au cours de la réponse immunitaire est également illustrée par la coopération entre les neutrophiles et les lymphocytes T_H17. Cette dernière sous-population de lymphocytes T CD4 produit notamment de l'IL-17, dont le rôle semble primordial pour le recrutement des neutrophiles au niveau du foyer infectieux [32].

Génétique

Prédisposition génétique : SNP

La grande variabilité des réponses cliniques interindividuelles d'une population infectée par le même microbe a constitué une difficulté conceptuelle majeure depuis l'avènement de la théorie microbienne. L'essor de la génétique a permis de mieux comprendre les facteurs de prédisposition au sepsis. Au-delà des déficits immunitaires héréditaires monogéniques ou plus complexes prédisposant aux infections graves dès l'enfance [33], l'analyse des variants génétiques de type SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) a révélé de nombreux polymorphismes génétiques prédisposant

à des formes sévères de sepsis [34]. Ces polymorphismes concernent des molécules impliquées dans la plupart des étapes de la réponse immunitaire innée et adaptative. Toutes les classes de PRR, notamment les TLR, ainsi que les nombreuses molécules impliquées dans la transduction intracellulaire du signal, ont été associées à des mutations prédisposant aux infections graves, souvent spécifiques de certains germes [35]. Le système du complément est également un acteur central de l'immunité innée. Son rôle dans la défense vis-à-vis des germes encapsulés est connu depuis plus de 50 ans. Une étude pangénomique récente (*Genome Wide Associations Studies* [GWAS]) a ainsi pu mettre en évidence l'importance du polymorphisme du facteur H du système du complément pour la susceptibilité aux infections invasives à méningocoque [36]. Certains polymorphismes de cytokines sont également associés au choc septique. Ainsi, TNF2, un des polymorphismes du promoteur du TNF- α associé à une production accrue de cette cytokine, est fortement associé à la survenue d'un choc septique, mais également à la survenue d'un décès lié au choc septique [37]. Cependant, la plupart des études se sont focalisées sur les polymorphismes de gènes codant pour une ou des protéines impliquées dans des voies connues de la réponse immunitaire, avec des résultats très majoritairement équivoques. Pour expliquer ces fréquentes déconvenues, il semble probable que la susceptibilité au sepsis soit plus le résultat du polymorphisme de plusieurs gènes plutôt que d'une seule mutation [38]. Des études de grande ampleur, sans *a priori* de type GWAS, semblent donc nécessaires pour mieux appréhender la question de la susceptibilité et du pronostic du choc septique [39].

Régulation post-transcriptionnelle : miR

Les micro-ARN (miR) sont de petits acides ribonucléiques simple brin de 22 acides nucléiques en moyenne, qui ne contiennent pas l'information nécessaire à la traduction en protéine, mais qui fonctionnent comme des régulateurs majeurs de l'expression génique dans les cellules eucaryotes. Leur rôle central au cours de l'inflammation et de la réponse immunitaire a été démontré à de nombreuses étapes, notamment dans la régulation de la signalisation médiée par les TLR [40]. La surexpression de plusieurs miR a en effet été mise en évidence suite à l'activation de TLR par différents ligands [41]. Un des miR les mieux caractérisés est miR155 : son expression est *up*-régulée dans les macrophages suite à différentes stimulations d'origine bactérienne (LPS *via* TLR4, TLR2) ou d'origine virale (ARN viral *via* TLR3) [42]. Enfin, à code génétique identique, de nombreuses modifications sous l'égide de l'épigénétique (méthylation, etc.) peuvent conduire à des phénotypes variables. Ce champ complexe d'investigation est loin d'avoir livré ses secrets.

Effecteurs cellulaires

Cellules immunitaires « professionnelles »

Les cellules phagocytaires jouent un rôle majeur au cours du sepsis. La détection des pathogènes par les monocytes/macrophages et les neutrophiles entraîne à la fois une réponse cytokinique complexe permettant le recrutement et l'activation d'autres cellules immunitaires, mais

également l'activation de multiples stratégies microbicides. Ces cellules peuvent phagocyter les pathogènes de leur micro-environnement, en les englobant dans une vacuole de phagocytose (phagosome) qui va ensuite fusionner avec des lysosomes. La phagocytose est grandement facilitée par l'opsonisation (fixation d'anticorps ou de molécules du complément à la surface du pathogène). Les cellules phagocytaires peuvent également éliminer les pathogènes par la dégranulation de molécules microbicides préformées ou synthétisées *de novo* ou en produisant des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et/ou de l'azote, telles que l'anion superoxyde, le monoxyde d'azote ou le peroxydrite. Les neutrophiles peuvent enfin lutter contre les pathogènes et limiter la diffusion de l'infection par l'intermédiaire de NET (*Neutrophil Extracellular Traps*) (*cf. infra*, paragraphe « Plaquettes ») [43]. Les macrophages, en tant que cellules résidentes de tous les tissus et toutes les cavités, sont parmi les premiers effecteurs cellulaires à détecter la présence de pathogènes et à initier une réponse inflammatoire. La production de chimiokines (notamment CCL2) permet le recrutement de monocytes depuis la moelle et la rate, qui vont secondairement enrichir le *pool* de macrophages après infiltration du tissu inflammé [44]. En plus de leur fonction de phagocytose, les macrophages participent à l'activation de l'immunité adaptative par leur fonction de présentation des antigènes.

Les MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) sont une population hétérogène de cellules, composée de progéniteurs précoces de la lignée myéloïde, de neutrophiles et de monocytes immatures. Cette population subit une expansion majeure lors de situations inflammatoires stériles ou infectieuses variées. Ces cellules possèdent une action suppressive sur la fonction lymphocytaire T, notamment sur les CD8 cytotoxiques, mais également sur les CD4, en favorisant une polarisation T_H2 aux dépens de T_H1 [45]. Actuellement, l'essentiel des données concernant les MDSC est expérimental, peu de données humaines étant disponibles, principalement car il n'existe pas de définition immunophénotypique universellement acceptée pour caractériser ces cellules chez l'Homme. Il a néanmoins été retrouvé une accumulation de cellules phénotypiquement compatibles avec des MDSC dans les poumons de patients décédés de sepsis [19].

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) possèdent tous les outils nécessaires à la reconnaissance (expression de PRR) et à l'élimination des pathogènes (dégranulation, production d'ERO, formation de *traps* équivalents aux NET des neutrophiles). Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal confirment le rôle des PNE dans la clairance bactérienne. Pour autant, les données humaines sont limitées. La profonde éosinopénie rapidement induite par le sepsis parle plutôt en la défaveur d'un rôle majeur, même si cette baisse des PNE circulants est au moins en partie liée à un recrutement intratissulaire [46].

Les mastocytes, au-delà de leur implication dans la réponse allergique, possèdent un rôle dans la réponse inflammatoire anti-infectieuse et stérile. Les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus et sont particulièrement nombreux au niveau des interfaces entre l'hôte et l'environnement (peau, intestin). Ils participent à l'immunité

anti-infectieuse par différents mécanismes. Ils participent à la détection de pathogènes (bactéries, virus) *via* l'expression de PRR et concourent à leur élimination par la libération du contenu de leurs granules dans leur micro-environnement. Ils participent à l'amplification de la réponse inflammatoire par la production de cytokines et chimiokines, permettant notamment le recrutement de cellules NK (*Natural Killer*), de PNE ou de neutrophiles. Ils peuvent également produire certains peptides antimicrobiens, comme les cathélicidines. Les mastocytes sont enfin impliqués dans l'orchestration de la réponse immunitaire adaptative, essentiellement par une action de présentation d'antigène activatrice directe de la réponse T CD8 cytotoxique, mais aussi en favorisant l'activation des cellules dendritiques [47]. Récemment, un rôle plus contradictoire d'inhibition locale de la phagocytose par les macrophages résidents a été retrouvé, *via* la libération rapide d'IL-4 préformée par les mastocytes, ceci aboutissant à une augmentation de la mortalité au cours d'un modèle de sepsis expérimental murin [48].

Les cellules NK sont des lymphocytes apparentés à l'immunité innée, dont le premier rôle décrit a été l'élimination des cellules tumorales. Depuis, leur implication dans l'immunité antivirale (notamment les virus du groupe Herpès) a été clairement démontrée. Plus récemment, il a été montré que les NK participent à l'activité antibactérienne, antifongique et antiparasitaire. Leur rôle en pathologie humaine n'est pas clairement élucidé. Les rares situations de déficit quantitatif ou fonctionnel en NK ne favorisent pas la survenue d'épisodes infectieux sévères en dehors d'infections par des virus du groupe Herpès. Les données expérimentales penchent plus en faveur d'un rôle néfaste de cette sous-population leucocytaire [49, 50].

La participation de certaines populations lymphocytaires a été discutée précédemment (*cf.* paragraphe « Immunité adaptative »). Il existe actuellement un consensus autour du rôle protecteur de la sous-population de lymphocytes T helper T_H17 contre certaines bactéries extracellulaires et au cours d'infections fongiques, *via* la production d'IL-17 et IL-22 [51].

Immunodépression induite par le sepsis

Les mécanismes d'action anti-infectieuse des différentes lignées médullaires ou lymphocytaires suite à la rencontre avec un pathogène sont de mieux en mieux appréhendés grâce à une recherche expérimentale intense. Mais un point fondamental apparaît également de plus en plus clairement : lors du sepsis, c'est-à-dire lors de la diffusion systémique de l'infection, la grande majorité des cellules immunitaires présentent rapidement un déficit quantitatif et/ou qualitatif [25]. Ainsi, les cellules dendritiques, les NK et toutes les sous-populations lymphocytaires, excepté les lymphocytes T régulateurs et les MDSC au profil anti-inflammatoire, présentent une augmentation importante de l'apoptose. Pour une même stimulation, les cellules de la lignée myéloïde produisent moins de cytokines pro-inflammatoires après installation du sepsis. Par exemple, les neutrophiles ont une moindre production d'espèces radicalaires de l'oxygène ou de NO, expriment moins de marqueurs d'adhésion et sécrètent plus d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire [25].

Immunométabolisme

Le métabolisme cellulaire apparaît depuis ces dernières années comme un mécanisme régulateur majeur de la réponse inflammatoire. Ainsi, l'utilisation prioritaire d'une voie métabolique, en particulier au sein d'une cellule immunitaire (parmi la glycolyse, le cycle de Krebs, la synthèse ou l'oxydation des acides gras, les pentoses phosphates ou les acides aminés), va profondément modifier sa réponse inflammatoire à une stimulation. La plupart des cellules quiescentes utilisent la phosphorylation oxydative comme voie métabolique principale. La transition de cette voie vers la voie de la glycolyse est un marqueur majeur de l'activation d'une cellule, connu sous le nom d'effet Warburg. Ce phénomène, initialement décrit au sein des cellules cancéreuses, est également constaté pour les cellules immunitaires [52]. L'augmentation de la glycolyse entraîne par exemple l'accumulation de succinate, élément crucial améliorant la stabilité du facteur de transcription HIF1 α (*hypoxia-inducible factor 1 α*) et aboutissant à la production accrue d'IL-1 β [53]. À l'inverse, un déséquilibre entre ces voies métaboliques joue un rôle primordial dans l'installation d'une immunoparalysie décrite au paragraphe précédent. Un défaut d'utilisation plus global des deux voies de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative a ainsi été constaté au sein de leucocytes rendus immunotolérants par le biais d'une stimulation préalable par du LPS *in vitro* ou prélevés chez des patients septiques au stade d'immunoparalysie [54].

Endothélium

L'endothélium est composé d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins. Bien que longtemps négligé, l'endothélium apparaît aujourd'hui comme un organe à part entière, pesant 1,5 kg et couvrant une surface supérieure à 4 000 m², acteur primordial de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques. Ses principales fonctions concernent la régulation du tonus vasculaire, l'hémostase et les interactions avec les cellules circulantes au cours de la réponse immunitaire.

L'endothélium produit de nombreux médiateurs vasodilatateurs, comme le NO et la prostacycline, ainsi que vasoconstricteurs, comme l'endothéline ou le PAF (*Platelet-Activating Factor*). Il existe deux isoformes de NO synthase (NOS) au niveau de l'endothélium : l'isoforme constitutive (eNOS) et l'isoforme inductible (iNOS). Physiologiquement, eNOS produit des quantités limitées de NO, et le niveau d'expression d'iNOS est très faible. Au cours du sepsis, l'expression d'iNOS est stimulée par certaines cytokines (IL-1 β , TNF- α) et conduit à la production massive de NO et à une vasodilatation profonde.

L'endothélium est également activement impliqué dans la défense anti-infectieuse en permettant le recrutement des leucocytes au niveau des foyers infectieux. L'endothélium participe à ce recrutement par deux mécanismes principaux, le premier étant l'attraction des leucocytes au niveau du site infectieux par la production de chimiokines, le second étant l'expression de nombreuses molécules d'adhésion. L'interaction entre les cellules endothéliales et les leucocytes suit un processus en plusieurs étapes : la margination constituée de contacts courts puis plus prolongés

entre les deux types cellulaires, le *rolling* puis l'adhésion, avant la migration transendothéliale. Différents effecteurs moléculaires sont impliqués à chacune de ces phases, dont l'expression est majorée en situation inflammatoire. Les sélectines (E- et L-sélectine) et les intégrines participent aux phases précoces, alors que les phases d'adhésion forte et de transmigration sont dépendantes de molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, telles ICAM (*IntraCellular Adhesion Molecule*) ou VCAM (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) [55].

À l'état physiologique, les cellules endothéliales possèdent des propriétés anticoagulantes et fibrinolytiques, par l'intermédiaire du glycocalyx tapissant leur face luminale, par la production de thrombomoduline et d'EPCR (*Endothelial Protein C Receptor*) qui favorisent l'action anticoagulante de la protéine C, et par la production de protéines fibrinolytiques, telles que le t-PA (*tissue Plasminogen Activator*) [56]. Cependant, l'activation endothéliale au cours de l'inflammation conduit à un déséquilibre de la balance hémostatique vers un état procoagulant, essentiellement par l'expression endothéliale de facteur tissulaire (TF). Cette activation locale de la coagulation peut participer à limiter la dissémination hémotogène d'une infection.

Épithélium

Au cours des situations inflammatoires, les épithéliums ne constituent pas uniquement des barrières passives aux pathogènes. En effet, les cellules épithéliales participent activement à la transmigration des cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, *via* l'expression de molécules d'adhésion au cours d'un processus partageant des homologues avec la diapédèse transendothéliale. Les cellules épithéliales intestinales et alvéolaires ont été les plus étudiées. Lors de situations d'agression pulmonaire par exemple, les cellules épithéliales surexpriment des molécules interagissant avec des récepteurs présents sur les neutrophiles, comme ICAM-1 ou JAM-C, aboutissant à leur adhésion sur leur face basale, puis une transmigration active et enfin une fixation au niveau de leur face luminale [57].

Sous l'influence de cellules immunitaires, les cellules épithéliales participent à l'élimination des pathogènes par d'autres mécanismes. Les mastocytes peuvent par exemple favoriser la production de mucus par les cellules épithéliales, ce qui constitue un mécanisme clé de l'immobilisation des pathogènes et participe à leur élimination depuis la surface des muqueuses nasales, intestinales ou vésicales [58].

Plaquettes

Les plaquettes sont des cellules anucléées jouant un rôle crucial dans l'hémostase. Cependant, il apparaît désormais de plus en plus clairement qu'elles possèdent des fonctions inflammatoires et peuvent influencer à la fois l'immunité innée et adaptative [59].

Les plaquettes contiennent trois types de granules : les lysosomes, les granules denses et les granules α . Ces dernières contiennent de nombreuses molécules impliquées dans la réponse immunitaire, comme certains peptides antimicrobiens (thrombocidines 1 et 2), des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. L'activation de

la plaquette conduit à la libération du contenu de ces granules.

Les interactions des plaquettes avec les cellules endothéliales participent également à la genèse et à l'amplification de la réponse inflammatoire. La reconnaissance du CD154 plaquettaire par le CD40 endothélial entraîne la production de nombreuses molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, sélectines), la libération de cytokines et chimiokines (IL-6, CCL2) et l'expression du facteur tissulaire à la surface endothéliale. Tous ces événements concourent au recrutement leucocytaire.

Les plaquettes peuvent se lier à des pathogènes ou à certains produits bactériens *via* l'expression de TLR. Ainsi, il a été montré que les plaquettes participent au « *trapping* » des bactéries. L'interaction entre des neutrophiles et des plaquettes ayant fixé du LPS *via* leur TLR4 conduit à l'expulsion de chromatine par les neutrophiles, aboutissant à la formation de NET. Les NET vont piéger les bactéries et limiter leur diffusion hématogène [60]. Par ailleurs, c'est la détection par les neutrophiles adhérents à l'endothélium activé de plaquettes elles-mêmes activées qui va déclencher leur transmigration : ce mécanisme met clairement en exergue la nécessaire coopération de ces trois effecteurs cellulaires [61].

Les plaquettes favorisent également la réponse immunitaire adaptative, par exemple en augmentant la réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8 au cours de certaines infections bactériennes intracellulaires [62].

Défaillances d'organes

Mécanismes

Le sepsis est une pathologie qui découle d'une réponse néfaste de l'hôte à une infection. Après avoir revu les mécanismes principaux de la réponse immunitaire anti-infectieuse, nous allons détailler ceux qui peuvent conduire à des dégâts cellulaires et tissulaires, jusqu'à la défaillance multiviscérale, caractéristiques du choc septique.

Microcirculation

La microcirculation est composée des plus petits vaisseaux sanguins (artérioles, capillaires et veinules) et est le lieu de délivrance de l'oxygène et des nutriments aux tissus. Les principaux types cellulaires présents au niveau de la microcirculation sont les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cellules circulantes. La perfusion de la microcirculation est sous la dépendance de nombreux mécanismes d'autorégulation (tonus myogénique, régulations métabolique et neuro-humorale). Au cours du sepsis, ces mécanismes d'autorégulation sont altérés, de même que les fonctions de tous les types cellulaires présents [63]. La dysfonction microcirculatoire septique est caractérisée par une grande hétérogénéité des anomalies du flux sanguin, certaines zones n'étant plus vascularisées. Les mécanismes à l'origine de ce shunt microvasculaire sont multiples et comprennent notamment :

- l'activation de la coagulation intravasculaire (dénudation endothéliale, surexpression de facteur tissulaire par les cellules endothéliales et les leucocytes, déficit des sys-

tèmes endogènes anticoagulants). La production massive de fibrine aboutit à une obstruction microvasculaire ;

- l'agression endothéliale induit un gonflement des cellules endothéliales et ainsi un rétrécissement du calibre vasculaire ;
- l'adhésion de leucocytes activés limite le flux des globules rouges ;
- les globules rouges ont une déformabilité réduite au cours du sepsis, ce qui gêne leur passage dans les vaisseaux les plus fins [64].

La régulation du tonus vasomoteur est profondément altérée au cours du sepsis, principalement en rapport avec des perturbations sévères de la production de NO, qui évoluent en deux phases. La première phase, ou phase de nitrosopénie, est caractérisée par une diminution de la production de NO par eNOS à l'origine d'une vasoconstriction artériolaire. La deuxième phase, à laquelle les réanimateurs sont le plus souvent confrontés, est caractérisée par une vasodilatation massive secondaire à une production dérégulée de NO par iNOS, principalement responsable de l'hypotension caractéristique du choc septique.

L'hypoperfusion tissulaire est encore aggravée par la fuite interstitielle secondaire à l'altération de la barrière endothéliale, responsable d'un œdème tissulaire.

Dysoxie ou hypoxie ?

Le mécanisme conduisant au déficit d'extraction périphérique de l'oxygène constaté au cours du sepsis fait encore débat. L'hypoxie de certains territoires par le développement de shunts microvasculaires semble y jouer un rôle prépondérant. Cependant, la dysoxie, c'est-à-dire l'incapacité de la mitochondrie à utiliser l'oxygène présent, est un autre mécanisme vraisemblablement coexistant. Le peroxy-nitrite, un métabolite produit en grande quantité lors du découplage de l'iNOS, peut en effet altérer le fonctionnement de tous les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [65]. En clinique, le niveau de dysfonction mitochondriale s'est avéré corrélé au devenir des patients septiques [66].

Mort cellulaire : apoptose, pyroptose, nécrose et autophagie

Tous les types de mort cellulaire sont observés au cours de l'infection, et concernent aussi bien les cellules immunitaires que les tissus (cellules parenchymateuses, épithéliales et endothéliales) [67]. Alors que l'apoptose et l'autophagie sont deux mécanismes de mort cellulaire n'induisant pas ou peu d'inflammation, la pyroptose (activation des caspases 1 et 11 par l'inflammasome) et la nécrose aboutissent à une situation hautement inflammatoire. La meilleure connaissance des mécanismes de mort cellulaire a permis de comprendre que cet événement n'est pas forcément néfaste pour l'hôte, mais peut également constituer un mécanisme de défense. Ainsi, l'apoptose de cellules infectées par des germes intracellulaires stricts induit également la mort de ce germe et constitue un mécanisme de défense. De nombreux germes intracellulaires possèdent d'ailleurs des mécanismes d'inhibition de l'apoptose de leurs cellules hôtes [68].

Schématiquement, la mort cellulaire au cours de l'inflammation peut survenir selon trois voies inductrices [69] :

- mort cellulaire induite par la fixation de ligand spécifique sur des récepteurs membranaires : certains ligands de la famille du TNF, des PAMP et des DAMP ;
- mort cellulaire par dommage tissulaire : la simple destruction d'une partie d'un tissu peut conduire à la mort cellulaire par perte des signaux de survie cellulaire en provenance des cellules voisines et de la matrice extracellulaire. La mort peut bien évidemment survenir par hypoxie, dysoxie, désordres acidobasiques, lésions de reperfusion, etc. ;
- mort cellulaire par toxicité directe, par exemple la production d'espèces radicalaires de l'oxygène par les leucocytes activés.

Au cours du choc septique chez l'Homme, l'étude anatomopathologique de différents tissus a mis en évidence une augmentation du nombre de cellules apoptotiques, notamment au niveau hépatocytaire, au niveau des cellules épithéliales digestives et endothéliales. Son inhibition n'a pas été évaluée chez l'Homme, et bien que l'apoptose soit augmentée au cours du sepsis, l'atteinte microscopique est généralement bien moindre que celle cliniquement et biologiquement retrouvée [28]. L'évaluation d'inhibiteurs de l'apoptose au cours de modèles expérimentaux de sepsis s'est en revanche avérée bénéfique [70]. Quoi qu'il en soit, les examens histologiques ne font état que très rarement de lésions anatomiques sévères : la nécrose tissulaire n'est donc que très marginalement responsable de la défaillance d'organe.

Microparticules

L'activation et/ou l'apoptose de nombreux types cellulaires peut conduire à la formation de microparticules (MP) par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique puis libération de ces vésicules de 0,1 à 1 µm de diamètre. Les MP sont des éléments biologiquement très actifs grâce aux récepteurs membranaires et aux protéines intracytoplasmiques qu'elles contiennent. Elles peuvent adhérer et/ou fusionner avec d'autres types cellulaires. Les principales MP générées au cours du sepsis sont d'origine endothéliale, leucocytaire et plaquettaire.

Les MP jouent un rôle prépondérant dans l'induction d'une coagulation intravasculaire disséminée, du fait du potentiel prothrombotique important de certaines MP riches en facteur tissulaire (MP endothéliales, MP monocytaires) [71]. Les MP favorisent également le recrutement et l'activation leucocytaire par l'augmentation de l'expression de nombreuses molécules d'adhésion (E-Selectine et ICAM-1 endothélial, P-Selectine plaquettaire) [59, 72]. Expérimentalement, l'administration de microparticules issues de rats septiques à des rats sains entraîne des modifications hémodynamiques et inflammatoires comparables à celles induites par le sepsis lui-même [73].

Hibernation

Les défaillances d'organes souvent sévères constatées au cours du choc septique sont quasiment toujours transitoires avec une récupération *ad integrum* chez les survivants, même pour des organes avec faibles capacités de régénération. L'hibernation cellulaire transitoire par dysfonction

mitochondriale, à l'image du *stunning* observé au niveau du myocarde ischémique, est un des mécanismes impliqués dans cette défaillance viscérale septique. La dysfonction mitochondriale a été démontrée chez l'animal et chez l'Homme par différentes techniques : consommation en oxygène (générale ou au niveau d'un organe), mesure de la pression tissulaire et microvasculaire en oxygène, diminution de l'activité de différents complexes de la chaîne respiratoire, histologie [74].

Organes concernés

La généralisation de la réponse inflammatoire, l'activation diffuse de l'endothélium, le recrutement leucocytaire dans des organes distants du foyer infectieux, la dissémination de la coagulation intravasculaire favorisée par la libération et la circulation de microparticules vont aboutir à une situation de défaillance multiviscérale.

Cœur

La défaillance myocardique au cours du sepsis est caractérisée par des altérations de la contractilité et de la relaxation, associées à une dilatation biventriculaire, dont la récupération complète survient au cours de la deuxième semaine d'évolution. Bien que la défaillance cardiaque puisse être au premier plan au cours du choc septique, nécessitant même parfois le recours à des techniques de sauvetage de type ECMO artérioveineuse, son incidence est probablement sous-estimée par les techniques habituelles d'évaluation de la fonction cardiaque, en raison d'une pseudo-normalisation des paramètres de contractilité liée à une baisse de la postcharge [75]. Les études échographiques suggèrent que 40 à 50 % des patients atteints de choc septique ont une altération de la contractilité. Les mécanismes impliqués sont multiples : altérations microcirculatoires, dysfonction mitochondriale avec hibernation myocardique, *down*-régulation des récepteurs β-adrénergiques, altération des voies de signalisation intracellulaire, anomalies du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et du couplage électromécanique au niveau myofibrillaire. La plupart de ces anomalies sont imputables aux cytokines produites, ainsi qu'aux espèces radicalaires de l'azote et de l'oxygène [76].

Sa prise en charge est supplétive et n'est donc pas différente des autres situations de défaillance myocardique rencontrées en réanimation.

Cerveau

Bien que le cerveau apparaisse comme relativement préservé en termes de modifications du transcriptome induit par le sepsis en comparaison à d'autres organes comme le rein ou le foie, les manifestations cliniques sont légion et peuvent perdurer plusieurs mois (*cf.* paragraphe «Morbidité») [77]. Schématiquement, les mécanismes physiopathologiques impliqués sont doubles :

- un processus neuro-inflammatoire, qui repose à la fois sur une réponse inflammatoire physiologique et une réponse pathologique mettant en jeu l'activation endothéliale et des altérations de la barrière hémato-méningée ;

- un processus ischémique résultant de troubles de la perfusion cérébrale. L'inflammation systémique est physiologiquement détectée par deux structures, le nerf vague et l'organe circumventriculaire, ce dernier étant constitué de structures médianes bordant les 3^e et 4^e ventricules ne possédant naturellement pas de barrière hémato-méningée, telles que la glande pinéale ou la neurohypophyse [78].

Le nerf vague est capable de détecter l'inflammation grâce à ses terminaisons viscérales; l'organe circumventriculaire exprime des récepteurs du système immunitaire inné et adaptatif, lui permettant de détecter l'inflammation systémique. Une fois un processus inflammatoire détecté, un signal est diffusé *via* ces deux structures vers des aires cérébrales impliquées dans le contrôle comportemental et dans les réponses neuro-endocrine et neurovégétative. La manifestation la plus connue de cette réponse physiologique est l'apparition d'une fièvre, mais le tableau clinique complet constitue le « *sickness behavior* » associant faiblesse, malaise, apathie, difficultés de concentration, léthargie et anorexie.

L'activation endothéliale est une étape clé dans l'installation des processus neuro-inflammatoires pathologiques, en raison de ses conséquences au niveau microcirculatoire et de l'intégrité de la barrière hémato-méningée. L'intrication de nombreux mécanismes a été retrouvée, notamment l'infiltration de cellules immunitaires (neutrophiles principalement), la dysfonction microvasculaire, le passage de médiateurs inflammatoires neurotoxiques, l'induction de l'apoptose, la dysfonction astrocytaire, l'activation microgliale, l'altération des voies de signalisation de nombreux neurotransmetteurs [78]. L'apparition d'un délirium est la manifestation clinique habituelle de ce processus neuro-inflammatoire pathologique.

Les atteintes ischémiques peuvent résulter d'atteintes micro- et/ou macrocirculatoires, être localisées ou multifocales, et se traduire cliniquement par des déficits focaux, des convulsions, des troubles de la conscience, ou être asymptomatiques. En plus des mécanismes physiopathologiques précités, l'altération de l'autorégulation cérébrale pourrait participer à la survenue de ces phénomènes ischémiques.

L'IRM cérébrale réalisée au cours du sepsis peut mettre en évidence ces atteintes ischémiques, ainsi que des atteintes de la substance blanche, prédominant dans les espaces de Virchow-Robin [79]. L'évaluation EEG retrouve de nombreuses anomalies, mais en dehors des activités épileptiques, aucune ne conduit à une modification de la prise en charge [78].

Reins

La défaillance rénale survient chez la moitié des patients en choc septique. Sa survenue aggrave nettement le pronostic, puisque le taux de mortalité atteint 70 % lorsque ces deux conditions sont cumulées [80]. La défaillance rénale au cours du sepsis représente plus de la moitié des défaillances rénales rencontrées en réanimation [81].

Les mécanismes physiopathologiques de la défaillance rénale au cours du sepsis sont multiples et associent modifications de l'hémodynamique intrarénale, dysfonction endothéliale, infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme rénal, thrombose intraglomérulaire, apoptose

des cellules endothéliales et tubulaires, obstruction tubulaire par des cellules nécrotiques et des débris [82]. Jusqu'à récemment, l'hypoperfusion rénale secondaire à l'hypotension artérielle était considérée comme le mécanisme principal à l'origine de la défaillance rénale. Mais des études sur le gros animal et chez l'humain ont permis de changer complètement la vision de l'hémodynamique rénale au cours du sepsis [83, 84]. Ainsi, au cours du choc septique hyperdynamique, la filtration glomérulaire est diminuée malgré une augmentation du débit sanguin rénal. Un mécanisme avancé pour expliquer cette hypofiltration glomérulaire hyperémique est que la vasodilatation artériolaire glomérulaire est plus marquée sur le versant efférent qu'afférent.

La définition de la défaillance rénale repose toujours sur deux paramètres simples : le débit urinaire et le débit de filtration glomérulaire (généralement évalué par le taux de créatinine plasmatique) [85]. Ces paramètres sont cependant tardifs et ne permettent que de constater l'installation d'une défaillance rénale. Au cours de la dernière décennie, une recherche intensive de biomarqueurs urinaires et sanguins permettant de diagnostiquer plus précocement l'atteinte rénale a donné lieu à de nombreuses publications et au développement de kits commerciaux. Parmi les principaux biomarqueurs d'atteinte rénale, on peut citer NGAL, Cystatine C, KIM-1, L-FABP ou IGFBP7. Cependant, aucun de ces nouveaux biomarqueurs n'a prouvé le moindre bénéfice clinique [86]. Ceci est probablement favorisé par l'absence de traitement spécifique de la défaillance rénale, la seule prise en charge possible étant suppléative.

Différentes modalités d'épuration extrarénale sont envisageables au cours du choc septique. Les méthodes d'hémodialyse ou d'hémofiltration, continues ou intermittentes, apparaissent équivalentes sur la survie et sur la récupération de la fonction rénale [87]. Les choix reposent plus sur des considérations économiques, matérielles et d'habitudes de service.

Foie

L'incidence de la dysfonction hépatique au cours du sepsis n'est pas précisément connue, principalement en raison du manque de définition consensuelle et de biomarqueurs fiables, permettant notamment de différencier une dysfonction hépatique septique aiguë d'une atteinte chronique. Selon les critères utilisés, l'atteinte hépatique est présente chez 2 % à plus de 45 % des patients en choc septique [88]. De nombreux biomarqueurs sont couramment utilisés pour diagnostiquer et caractériser la dysfonction hépatique : bilirubine, albumine, phosphatases alcalines, ASAT et ALAT, LDH. La bilirubine semble être le moins mauvais d'entre eux [89]. Au cours du sepsis, le foie participe activement à la réponse immunitaire en synthétisant les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (IL-6, CRP, fibrinogène, etc.) et joue un rôle primordial dans l'élimination des bactéries et de leurs composés, *via* les cellules de Küpffer qui représentent 80 % de l'ensemble des macrophages du corps humain.

Cliniquement, la dysfonction hépatique au cours du choc septique se présente sous deux entités : l'hépatite hypoxique et l'ictère ou cholestase induite par le sepsis. L'hépatite hypoxique est définie selon trois critères :

- contexte clinique de défaillance cardiaque et/ou circulatoire et/ou respiratoire;
- augmentation majeure et transitoire du taux de transaminases (plus de 20 fois la limite supérieure de la normale);
- exclusion d'autres causes de nécrose hépatocytaire.

L'analyse histologique retrouve une nécrose centrolobulaire. Les mécanismes associent une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène par perturbations hémodynamiques, et l'activation diffuse de cellules immunitaires résidentes et recrutées (neutrophiles) à l'origine notamment d'un stress oxydant délétère [90]. Au cours de l'hépatite hypoxique, le taux de bilirubine peut augmenter de façon retardée, mais sans ictère dans la majorité des cas. La cholestase induite par le sepsis est beaucoup plus fréquente que l'hépatite hypoxique. La production et l'excrétion de la bile nécessitent une machinerie moléculaire et cellulaire consommatrice d'énergie. Au cours du sepsis, la plupart des protéines de transport et de biotransformation sont *down-régulées*, aboutissant à une hyperbilirubinémie associée à une cholestase intrahépatique.

La constatation d'une dysfonction hépatique au cours du sepsis a peu de conséquences thérapeutiques; les principales recommandations étant de limiter l'utilisation de médicaments à toxicité hépatique et de favoriser l'alimentation entérale. Les techniques de « dialyse hépatique » n'ont pas prouvé leur utilité [88].

Poumons

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peut compliquer l'évolution d'un choc septique, même en l'absence d'infection pulmonaire initiale. La physiopathologie de cette défaillance respiratoire est complexe et retrouve principalement une perte d'intégrité de la membrane alvéolocapillaire avec apoptose et nécrose aux versants endothéliaux et épithéliaux, recrutement inflammatoire intra-alvéolaire (principalement par des neutrophiles), activation des macrophages résidents et inondation alvéolaire par un exsudat riche en protéine. La définition du SDRA a été récemment modifiée par la conférence de consensus de Berlin et associe des critères d'oxygénation (altération du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) à des anomalies pulmonaires bilatérales, un œdème pulmonaire non complètement expliqué par une surcharge hydrosodée ou une défaillance cardiaque, et une installation aiguë (dans la semaine qui suit la survenue d'une pathologie connue pour induire un SDRA) [91].

La prise en charge de la défaillance respiratoire nécessite un support ventilatoire, le plus souvent de manière invasive, dont les modalités dites « protectrices » ont permis une amélioration pronostique au cours de la dernière décennie *via* l'utilisation de faibles volumes courants (6 mL/kg) afin de limiter l'élévation des pressions pulmonaires [92].

Système endocrinien

La survenue d'un sepsis est associée à l'altération de plusieurs fonctions endocriniennes, dont le caractère physiologique ou pathologique n'est pas clairement élucidé.

Des perturbations de l'axe corticosurrénalien ont été rapportées en termes de sécrétion et de réponse aux glucocorticoïdes. Les corticoïdes surrénaliens sont impliqués dans

plusieurs fonctions physiologiques, comme le tonus vasculaire, la perméabilité vasculaire et la distribution de l'eau corporelle totale. Au cours de situations d'agression, le taux de cortisol augmente jusqu'à un facteur 6, sous l'influence de l'ACTH antéhypophysaire, elle-même sous la dépendance de la CRH hypothalamique. Lors d'agressions particulièrement sévères, comme le choc septique, l'élévation du cortisol peut apparaître suboptimale au regard du contexte clinique. Différents mécanismes concourent à cette situation : atteinte primitive hypothalamique et/ou hypophysaire, anomalies de synthèse du cortisol par la corticosurrénale, résistance au cortisol au niveau des tissus cibles [93].

La vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH), est une hormone peptidique synthétisée par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure en réponse à une hypotension et/ou une hypovolémie. Bien que le choc septique associe ces deux conditions, les taux circulants de vasopressine sont bas chez ces patients [94]. Cette inadéquation de la réponse peut être due à une dépression du baroréflexe et à une déplétion des stocks de vasopressine au niveau post-hypophysaire [95]. Malgré cette insuffisance relative en vasopressine, les différents essais cliniques ayant comparé la vasopressine à d'autres vasopresseurs n'ont pas permis de mettre en évidence un effet bénéfique clair. Une substitution n'est donc pas actuellement recommandée en première intention [96].

L'hyperglycémie est retrouvée de façon quasi constante chez les patients atteints de sepsis ou de choc septique. Elle est due à la réponse physiologique au stress (*via* la sécrétion de cortisol, adrénaline, glucagon et hormone de croissance), mais également à une résistance à l'insuline favorisée par l'inhibition des voies de signalisation cellulaire secondaire à l'action de différentes cytokines, et à un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas.

Coagulation

Le choc septique est invariablement associé à des anomalies de la coagulation, souvent à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée. La voie extrinsèque de la coagulation est activée par le facteur tissulaire, dont l'expression membranaire est augmentée par différents types cellulaires (principalement les cellules endothéliales et les monocytes). De plus, les mécanismes naturels anticoagulants sont défaillants, en raison d'une consommation des effecteurs moléculaires ainsi que d'une diminution de leur synthèse (systèmes des protéines C et S, antithrombine). Enfin, la fibrinolyse est diminuée au cours du choc septique, *via* l'augmentation de la production de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) par les cellules endothéliales. Tous ces événements concourent à un déplacement de la balance hémostatique vers un phénotype procoagulant [5].

Diagnostic

Présentations cliniques

Selon la dernière définition de 2016, le choc septique est une forme particulièrement sévère de sepsis (c'est-à-dire la réponse inflammatoire dérégulée de l'hôte à une infection aboutissant à une ou plusieurs dysfonctions d'organes

menaçant le pronostic vital) au cours de laquelle les perturbations circulatoires et métaboliques/cellulaires sont telles que le taux de lactate est supérieur à 2 mmol/L et le recours aux vasopresseurs est nécessaire pour maintenir une PAM \geq 65 mmHg en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat [3]. Sous cette définition générale se cachent des présentations cliniques variées, en fonction du site initial de l'infection, du germe responsable, des dysfonctions d'organes associées, des comorbidités du patient ainsi que du délai de prise en charge [5]. Aucun des signes cliniques rencontrés au cours du choc septique n'est spécifique de cette pathologie. La fièvre, par exemple, est également présente au cours des situations inflammatoires non infectieuses, et elle peut être absente, voire remplacée par une hypothermie dans 10 à 20 % des cas [97]. Les signes d'hypoperfusion périphérique (froideur des extrémités, augmentation du temps de recoloration cutanée, marbrures) sont communs à tous les types de défaillance circulatoire. Le caractère hyperkinétique est plus caractéristique du choc septique, mais de nouveau, on peut le rencontrer dans d'autres types de chocs distributifs et il peut être absent à la phase initiale de la prise en charge avant tout remplissage vasculaire.

Diagnostic microbiologique

L'infection est un processus causé par l'invasion de liquides, cavités ou tissus normalement stériles par un micro-organisme pathogène ou potentiellement pathogène. Le diagnostic d'infection repose au mieux sur l'identification d'un germe ou à défaut sur une forte suspicion clinique. Cette nuance est actuellement nécessaire, car entre 30 et 50 % des patients avec suspicion de sepsis n'ont aucune documentation biologique, parfois en raison d'une antibiothérapie préalable, de techniques de prélèvement inadéquates ou d'anomalies préanalytiques.

Dans une étude internationale récente ayant inclus près de 14 000 patients en choc septique dans 75 pays, des bactéries Gram négatif étaient identifiées chez 62 % d'entre eux, des bactéries Gram positif chez 47 % et des champignons chez 19 % [98]. Les principaux Gram positif identifiés sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, alors que les souches Gram négatif les plus fréquentes sont *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Le *gold standard* actuel correspond toujours à l'identification d'un germe après culture microbiologique. La croissance des micro-organismes puis l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques nécessitent un délai de réponse généralement supérieur à 48 heures, ce qui n'est pas compatible avec les contraintes d'antibiothérapie précoce imposées par le choc septique. Récemment, des méthodes diagnostiques rapides basées sur des techniques de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ou de séquençage protéique se sont développées afin de réduire les délais d'identification du germe responsable.

Les techniques de PCR nécessitent l'extraction des acides nucléiques du milieu prélevé (sang, liquide céphalorachidien [LCR]) puis l'amplification de séquences d'intérêt correspondant à des séquences plus ou moins spécifiques de certains germes. Les PCR multiplexes sans *a priori* permettent l'identification rapide d'un micro-organisme parmi

un panel de germes préciblés par différentes amorces. Certains kits commerciaux permettent ainsi la détection de plus de 300 pathogènes en moins de 12 heures [99]. Le test SeptiFast® (Roche Diagnostics) semble également intéressant dans le cadre du choc septique, puisqu'il permet l'identification en moins de six heures de 25 bactéries et champignons représentant 90 % des pathogènes identifiés en réanimation [100]. Il est à noter que ces kits ne permettent pas l'étude de la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques, mais celle-ci est également analysable par PCR par l'utilisation d'amorces spécifiques de gènes de résistance. Ainsi, la résistance de *S. aureus* à la méticilline par la recherche du gène *mecA* nécessite moins d'une heure, avec une sensibilité et une spécificité d'environ 100 %.

La spectrométrie de masse MALDI-TOF permet l'identification de pathogènes par analyse de leur « signature protéique ». Le principe de cette technique est la séparation des protéines selon leur rapport masse/charge après ionisation et accélération sous un champ électrique. Le spectre protéique généré est ensuite comparé à une banque de signatures protéiques, permettant l'identification de l'espèce analysée. Le MALDI-TOF est actuellement essentiellement utilisé pour l'identification d'espèces bactériennes à partir de colonies. En effet, l'identification ne nécessite que quelques minutes contre 24 heures pour les techniques conventionnelles. Son utilité dans l'identification de pathogènes en moins d'une heure depuis une hémoculture positive ou depuis du LCR a été démontrée [101].

Biomarqueurs

La reconnaissance précoce du sepsis est nécessaire pour une prise en charge rapide, synonyme d'amélioration du pronostic. *A contrario*, l'utilisation abusive d'antibiotiques chez des patients non infectés pose le problème des effets secondaires et du développement de résistances microbiennes. Face à des signes cliniques peu spécifiques, il existe une demande importante des cliniciens pour des biomarqueurs permettant d'améliorer leur capacité à distinguer les patients relevant d'un traitement anti-infectieux, c'est-à-dire permettant de différencier les patients avec un sepsis (agression microbienne) de ceux présentant une agression stérile. Force est de constater qu'actuellement, aucun biomarqueur, parmi la multitude de molécules évaluées, ne permet cette distinction avec certitude [102]. Les principaux biomarqueurs utilisés en pratique courante sont des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et procalcitonine principalement). Des cytokines (IL-10, IL-12, IL-18, G-CSF), des récepteurs solubles (sTREM-1, suPAR) ont également été étudiés dans le cadre du diagnostic de sepsis. Aucune de ces molécules n'a pu prouver son utilité en termes de valeur ajoutée pour le diagnostic de choc septique, c'est-à-dire que le dosage de ces molécules ne permet pas d'aider le médecin à prendre la bonne décision. Ceci est en partie expliqué par deux difficultés :

- le diagnostic d'infection étant lui-même souvent incertain (colonisation [faux positif], absence d'identification [faux négatif]), il n'existe pas de critère fiable et reproductible contre lequel évaluer un potentiel biomarqueur ;

- la grande majorité des biomarqueurs évalués correspondent à des molécules dont l'expression est modifiée au cours de la réponse immunitaire. Or, comme discuté précédemment, la réponse immunitaire est souvent commune face à une agression aiguë infectieuse ou stérile.

Le sepsis étant une pathologie très hétérogène, la recherche actuelle s'oriente plutôt vers des panels de biomarqueurs, c'est-à-dire des combinaisons de paramètres permettant d'apprécier au mieux les diverses facettes du sepsis. Le « bioscore », combinant la PCT, le sTREM-1 et l'expression de CD64 par les neutrophiles, est un exemple de combinaison de biomarqueurs évaluée pour le diagnostic de sepsis en réanimation [103].

Traitements

Objectifs

Bien que la totalité des recommandations ne fasse pas l'unanimité, les principes de prise en charge du sepsis et du choc septique ont été déclinés par les recommandations internationales de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) en 2004, et réactualisés en 2008, 2012 et 2016 [96]. Ces recommandations s'orientent autour de deux grands axes : le traitement étiologique de l'infection et la prise en charge des défaillances d'organes. La rapidité est un élément primordial de cette prise en charge.

Les principaux objectifs à atteindre au cours de la réanimation initiale sont :

- pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ;
- normalisation de la lactatémie.

Contrôle de la source

Antibiothérapie

Le contrôle de la source de l'infection est une étape clé de la prise en charge du choc septique. Tout retard à l'administration d'un traitement anti-infectieux actif sur le pathogène concerné est responsable d'une aggravation du pronostic. Ainsi, Kumar *et al.* ont rapporté une augmentation de la mortalité de 7,6 % par heure supplémentaire de retard au traitement antibiotique [104]. Les recommandations actuelles suggèrent ainsi de réaliser des prélèvements bactériologiques adaptés au contexte ainsi que des hémocultures, et de débiter une antibiothérapie dans l'heure qui suit la reconnaissance du choc septique.

Le choix du traitement antibiotique est difficile dans ce contexte d'urgence, car celui-ci doit prendre en compte les contre-indications éventuelles liées au patient (allergies, comorbidités), diffuser dans tous les tissus infectés, être rapidement actif, et surtout être efficace sur le pathogène responsable. En effet, l'administration d'une antibiothérapie inadaptée a été associée à une surmortalité importante (*odds ratio* à 9 en analyse multivariée après ajustement des facteurs confondants) [105].

Cette nécessité d'être rapidement actif sur le germe responsable peut conduire au choix d'une association d'antibiotiques, afin d'augmenter la rapidité de bactéricidie et/ou d'élargir le spectre. La principale stratégie utilisée est l'association β -lactamine/aminosides. L'intérêt d'une telle combinaison d'antibiotiques reste controversé. Ainsi, des

méta-analyses n'ont pas retrouvé d'intérêt à cette stratégie au cours du choc septique ou en cas de neutropénie fébrile [106, 107]. Cependant, des études rétrospectives plus récentes aboutissent à une conclusion inverse [108, 109]. L'association β -lactamine/macrolide fait en revanche moins débat et est recommandée pour la prise en charge des pneumonies à *S. pneumoniae* [110].

Chirurgie

Des mesures complémentaires à l'antibiothérapie sont parfois nécessaires pour le contrôle de la source infectieuse. Ainsi, l'évacuation chirurgicale ou radioguidée de collections ou liquides infectés, le débridement chirurgical de tissus nécrosés (infections nécrosantes dermo-hypodermiques) ou l'ablation d'un dispositif d'abord vasculaire infecté sont indispensables à la phase initiale de la prise en charge.

Symptomatique

Remplissage vasculaire

La correction de l'hypovolémie est une mesure clé de la prise en charge du choc septique. La SSC recommande actuellement l'administration d'au moins 30 mL/kg de cristalloïdes au cours des trois premières heures [96]. Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées au type de produit de remplissage à utiliser, principalement pour répondre à deux questions : faut-il utiliser un soluté cristalloïde ou colloïde ? Et parmi les cristalloïdes, faut-il utiliser du sérum salé isotonique ou des solutions balancées ? Les solutés cristalloïdes sont composés d'eau et d'ions, alors que les solutés colloïdes comprennent également des macromolécules qui leur confèrent un pouvoir oncotique supérieur. On distingue les colloïdes naturels (albumine) et de synthèse (principalement les hydroxyéthylamidons, dextrans et gélatines). Malgré un pouvoir oncotique supérieur, le coût élevé, l'absence d'effet bénéfique sur la mortalité et l'augmentation de la toxicité rénale ont conduit à la fin des recommandations quant à l'utilisation des colloïdes de synthèse au cours du choc septique [111, 112]. En ce qui concerne l'utilisation de colloïdes naturels, l'albumine ne semble pas entraîner les mêmes effets indésirables rénaux, mais son effet en termes de survie est au mieux marginal [113, 114].

Le sérum salé isotonique présente l'inconvénient d'induire une acidose métabolique dont s'affranchissent les solutions balancées. L'acidose hyperchlorémique induit une vasoconstriction rénale et pourrait aggraver la défaillance rénale au cours du choc septique. Ces données physiologiques semblent être confirmées par des études récentes, qui retrouvent une association entre l'apport en chlore et l'apparition d'une défaillance rénale et, pour certaines, une tendance à une augmentation de la mortalité. Ainsi, une étude monocentrique avant-après australienne, conduite entre 2008 et 2009, a retrouvé une diminution du risque d'insuffisance rénale aiguë et du recours à l'épuration extrarénale avec l'application d'une stratégie de remplissage à base de solutés balancés [115]. Ces données n'ont pas été confirmées dans l'étude SPLIT (2 278 patients), mais ont été récemment corroborées par l'étude SMART (15 802 patients), retrouvant une diminution significative

de la survenue d'un critère composite (associant mortalité, recours à l'épuration extrarénale et apparition d'une insuffisance rénale persistante) ainsi qu'une tendance à une moindre mortalité lors de l'emploi de solutions balancées (*vs* sérum salé isotonique) [116, 117]. De nouvelles études randomisées prospectives de grande ampleur sont en cours pour essayer de définitivement répondre à cette question de l'intérêt d'une réanimation avec apport en chlore restreint (études PLUS et BASICS) [118, 119]. Dans le même sens, citons également l'étude française BICAR-ICU ayant évalué l'administration de bicarbonate de sodium chez des patients de réanimation (dont 50 % de choc septique) présentant une acidose métabolique sévère : pour les patients avec défaillance rénale lors de l'inclusion, la mortalité était diminuée dans le groupe recevant du bicarbonate de sodium, en comparaison à l'administration de solutés usuels [120]. Indépendamment des effets liés au bicarbonate, ces résultats illustrent peut-être également l'effet néphroprotecteur de l'utilisation d'une solution ne contenant pas de chlore. À l'inverse, dans l'étude HYPERS2S évaluant l'intérêt d'une hyperoxie transitoire et du sérum salé hypertonique (3 %), aucun effet bénéfique du sérum salé hypertonique n'a été retrouvé (l'étude a été interrompue précocement en raison d'une surmortalité dans le groupe « hyperoxie ») [121].

Amines et autres traitements cardiovasculaires

La majorité des patients restant hypotendus malgré un remplissage vasculaire initial, le recours aux amines vasopressives pour s'opposer à la vasoplégie et à l'hyporéactivité vasculaire s'impose. La noradrénaline est actuellement l'amine de choix dans cette indication, la dopamine exposant à un plus grand risque de troubles du rythme. La noradrénaline permet une augmentation de la pression artérielle, ainsi que des débits régionaux cardiaque, rénal, splanchnique, cérébral et microvasculaire, sans augmentation importante de la fréquence cardiaque [122]. L'objectif est de restaurer une PAM ≥ 65 mmHg, basée sur les limites physiologiques d'autorégulation du débit sanguin au niveau des organes en deçà d'une certaine valeur de pression artérielle ainsi que sur des données cliniques [123]. Cependant, des valeurs plus élevées pourraient être nécessaires chez certains patients, notamment ceux chroniquement hypertendus [124]. En l'absence de réponse adéquate au traitement par noradrénaline, l'ajout de vasopressine (0,03 unité/minute) ou d'adrénaline peut se discuter. Le mécanisme d'action de la vasopressine présente l'avantage théorique de ne pas passer par les mêmes voies de signalisation que les autres amines, ainsi que de limiter la vasoconstriction artérielle pulmonaire, mais les données obtenues des essais randomisés sont équivoques [125, 126].

La défaillance cardiaque étant fréquente au cours du choc septique, le recours aux inotropes peut être nécessaire. La dobutamine est l'inotrope recommandé en première intention. Les paramètres cliniques et hémodynamiques sur lesquels retenir l'indication à un traitement inotrope ne sont pas clairement définis. Ainsi, la SSC recommande son utilisation en présence de signes d'hypoperfusion persistants malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'utilisation d'agents vasopresseurs. Tous ces points sont néanmoins sujets à discussion [127]. L'administration d'inotropes afin

d'augmenter le débit cardiaque et le transport en oxygène à des seuils supraphysiologiques n'est en revanche pas recommandée [128].

À l'opposé, la question de l'administration de β -bloquants au cours du choc septique a récemment été posée, avec pour rationnel de lutter contre les effets potentiellement délétères liés à l'hyperadrénergisme présentée par ces patients. Une étude monocentrique a ainsi rapporté une amélioration significative de la mortalité grâce à l'administration d'esmolol [129]. Cependant, ces résultats sont controversés, principalement en raison de la surmortalité constatée dans le groupe contrôle, et des études multicentriques de plus grande ampleur semblent nécessaires.

Corticothérapie, insulinothérapie et nutrition

L'administration de corticoïdes au cours du choc septique reste controversée malgré leur évaluation par de nombreux essais cliniques au cours des trente dernières années. Ces essais ont rapporté des résultats tantôt positifs, tantôt négatifs, rendant leur utilisation en clinique très hétérogène chez les réanimateurs. L'année 2018 n'a pas dérogé à la règle puisque deux essais randomisés ont publié des résultats discordants : l'étude ADRENAL, ne retrouvant pas d'effet bénéfique en termes de mortalité, et l'étude APROCCHSS, retrouvant un effet significatif sur la mortalité [130, 131]. Bien que ces résultats puissent sembler difficiles à réconcilier, il existe des différences entre les essais qui peuvent expliquer ces divergences (administration bolus *vs* continue, ajout de fludrocortisone et population chirurgicale trois fois plus faible dans APROCCHSS, etc.). Mais la principale différence est la sévérité nettement plus élevée des patients inclus dans APROCCHSS, se traduisant par un taux de mortalité à J90 de 49,1 % pour le groupe contrôle (*vs* 28,8 % dans ADRENAL). En raison de critères d'inclusion différents, tous les patients inclus dans APROCCHSS recevaient un vasopresseur à une dose supérieure à 1 mg/h, alors que près de la moitié des patients inclus dans ADRENAL nécessitaient des doses inférieures à 1 mg/h. Enfin, il est à noter que malgré un constat différent sur la mortalité à J90, ces deux essais ont retrouvé une résolution plus rapide du choc dans les groupes traités, ainsi qu'une diminution de la durée de séjour en réanimation.

Certaines données concernant l'utilisation des corticoïdes semblent donc pouvoir faire consensus :

- il n'y a pas d'indication à une supplémentation par de fortes doses ;
- la supplémentation par de faibles doses améliore la rapidité de correction du choc ;
- l'effet bénéfique en termes de mortalité est d'autant plus marqué que l'état de choc est sévère.

Ainsi, les recommandations actuelles de la SSC 2016, ne prenant cependant pas en compte les résultats des deux études décrites précédemment, suggèrent l'administration de 200 mg d'hydrocortisone par jour chez les patients qui restent hypotendus malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de vasopresseurs. Ce traitement devrait ensuite être progressivement interrompu une fois le sevrage des vasopresseurs acquis (risque d'effet rebond en cas d'arrêt brutal) [96].

L'hyperglycémie est multifactorielle et extrêmement fréquente au cours du choc septique (cf. paragraphe «Système endocrinien»). En 2001, une étude monocentrique réalisée dans un service de réanimation chirurgicale a rapporté une amélioration de la mortalité grâce à un contrôle strict de la glycémie entre 0,8 et 1,1 g/L [132]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par de grands essais multicentriques. NICE-SUGAR, le plus gros essai clinique réalisé pour répondre à la question de l'intérêt d'un contrôle glycémique strict, a même retrouvé une augmentation de la mortalité favorisée par un plus grand nombre d'hypoglycémies [133]. Les recommandations actuelles suggèrent donc de débiter une insulinothérapie lorsque deux mesures de glycémie dépassent 1,8 g/L. Aucune valeur seuil inférieure n'est clairement indiquée. Il convient évidemment d'éviter les hypoglycémies.

Les recommandations de prise en charge nutritionnelle des patients en choc septique sont toutes d'un niveau de preuve faible ou des avis d'experts. De nombreuses études ont évalué l'impact de différentes stratégies nutritionnelles au cours du choc septique afin de tenter de répondre aux principales questions que sont : quand débiter l'alimentation (précoce ou retardée) ? à quelle dose (apport nutritionnel «total» ou sous-nutrition permissive ou nutrition à visée «trophique») ? quelle voie d'administration (entérale ou parentérale) ? quelle composition (quantité de protéines et différents oligo-éléments) ? La voie d'administration, entérale ou parentérale, a fait l'objet de nombreuses recherches dont les conclusions ont généralement été en faveur de la voie entérale, en raison d'une absence de bénéfice de la voie parentérale, du surcoût de cette dernière et d'une augmentation du risque infectieux. Cependant, les données les plus récentes tirées de deux grands essais randomisés (CALORIES et NUTRIREA-2) viennent remettre en question cette supériorité de la voie entérale [134, 135]. Ces deux études ont comparé une nutrition précoce par voie entérale ou par voie parentérale, avec des apports caloriques équivalents (environ 20 kcal/kg/j). Aucune différence en termes de mortalité ni de risque infectieux n'a pu être mise en évidence. Ces données corroborent l'hypothèse que, plus que la voie d'apport, c'est vraisemblablement la dose nutritionnelle qui est le facteur principal, un apport nutritionnel élevé n'étant pas nécessairement bénéfique au cours de la première semaine. Cette stratégie de sous-alimentation permissive transitoire a ainsi été évaluée par différents essais, dont la méta-analyse ne retrouve pas d'effet négatif [136].

Protocolisation de la prise en charge

Au cours de la dernière décennie, aucun nouveau traitement spécifique du choc septique n'a obtenu d'autorisation d'utilisation, en dehors de la protéine C activée recombinante en 2001, finalement retirée du marché dix ans après son autorisation. Cependant, la mortalité au cours du choc septique s'est régulièrement améliorée. Ainsi, aux États-Unis, entre 2003 et 2007, le taux de mortalité a diminué de 2 % par an chez les patients en sepsis et en choc septique [137]. Bien que ces résultats puissent être en partie attribués à l'implémentation de protocoles de prise en charge (recommandations de la SSC basées sur l'étude monocentrique de Rivers *et al.*

ayant évalué l'intérêt d'une prise en charge protocolisée avec objectifs de résultats «*early goal-directed therapy*» [138]), trois études randomisées contrôlées de grande ampleur récentes n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative de la mortalité entre une prise en charge protocolisée type Rivers et une prise en charge usuelle (études ARISE [Océanie], ProCESS [USA], ProMISe [Angleterre] et méta-analyse PRISM regroupant ces trois études) [139–142]. D'un point de vue médico-économique, l'analyse groupée de ces trois études concluait même à une rentabilité moindre de l'approche protocolisée. Il est cependant important de noter que 97 % des patients inclus dans ces trois essais recevaient un remplissage vasculaire (27 mL/kg en moyenne) au cours des 3 heures entre leur admission aux urgences et l'inclusion, ainsi qu'une antibiothérapie pour 93 % d'entre eux. Ceci confirme que la prise en charge usuelle tient désormais pour acquise la nécessité d'un remplissage vasculaire important associé à un contrôle de la source dans les premières heures de la prise en charge des patients en choc septique.

Monitoring

Le monitoring hémodynamique joue un rôle important dans la prise en charge actuelle du patient en état de choc septique. La SSC recommande l'insertion d'un cathéter artériel pour la surveillance invasive de la pression artérielle chez les patients en choc septique. En plus de fournir une mesure précise et continue de la pression artérielle, le cathéter artériel facilite les prélèvements sanguins.

La mesure du débit cardiaque peut être utile chez certains patients et à certaines périodes de leur hospitalisation. De nombreuses techniques sont disponibles, plus ou moins invasives, précises et justes, continues ou non. On pourra notamment citer le cathéter artériel pulmonaire, les techniques de thermodilution transpulmonaire, le Doppler œsophagien ou l'échocardiographie [143]. La plupart des techniques récentes ont utilisé le cathéter artériel pulmonaire comme *gold standard*, bien que ce dernier possède des limites qui lui sont propres. Cependant, c'est plus l'évolution du débit cardiaque au cours d'un intervalle de temps qui importe, plutôt qu'une valeur isolée. Il est important de noter qu'aucune technique de monitoring du débit cardiaque n'a permis par elle-même une amélioration du pronostic. L'utilisation systématique de ces techniques est donc à prohiber, au profit d'une évaluation au cas par cas.

Les perturbations microcirculatoires jouent un rôle majeur dans le développement des dysfonctions d'organes, et l'obtention de paramètres macrocirculatoires «normalisés» ne signifie pas forcément que chaque organe est correctement perfusé. Il existe donc un intérêt croissant pour les techniques de monitoring microcirculatoire. L'imagerie OPS (*Orthogonal Polarization Spectral*) ou SDF (*Sidestream DarkField*) permet de visualiser la microcirculation au niveau sublingual, et s'avère perturbée au cours du sepsis [144]. Le NIRS (*Near-Infrared Spectroscopy*) utilise des propriétés d'absorption lumineuse différentes de l'hémoglobine oxydée et réduites pour évaluer l'oxygénation tissulaire (StO₂). Les valeurs de StO₂, mais surtout les variations dynamiques de StO₂ au cours d'une épreuve d'occlusion vasculaire, semblent utiles pour caractériser la dysfonction

microvasculaire septique [145]. Cependant, ces techniques ne sont pas actuellement utilisables en routine, n'évaluent la microcirculation qu'au niveau de l'organe d'intérêt, et n'ont pas non plus prouvé leur intérêt pronostique.

Pronostic

Mortalité

Avant le développement de la réanimation, le choc septique était une pathologie létale. Jusqu'à il y a une trentaine d'années, les taux de mortalité intrahospitalière avoisinaient les 80 % [5]. En raison de la diffusion large de recommandations internationales guidant la prise en charge agressive des patients présentant un état septique sévère au cours des premières heures, le taux de mortalité s'est régulièrement amélioré au cours de la dernière décennie, mais reste toujours élevé, entre 40 et 50 % [137]. L'étude EPISS, publiée en 2013, s'est intéressée à l'épidémiologie du choc septique dans 14 réanimations françaises entre 2009 et 2011. Ce diagnostic était retrouvé chez 13,7 % des patients hospitalisés, et la mortalité à 28 jours atteignait 42 % [146].

Morbidité

De nombreuses études ont suggéré que les patients ayant survécu à un choc septique présentaient un risque plus élevé de décès (notamment d'origine cardiovasculaire) au cours des années suivantes, des troubles des fonctions cognitives et physiques, ainsi qu'une altération persistante de la qualité de vie [147, 148]. Ainsi, au niveau cognitif, l'activation microgliale et les processus ischémiques cérébraux pourraient être impliqués dans le déclin cognitif constaté après choc septique chez les sujets âgés, ainsi que dans la survenue d'épisodes dépressifs ou de stress post-traumatique [78].

Perspectives

Malgré une amélioration considérable de la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués au cours du sepsis, aucun traitement spécifique de cette pathologie n'est actuellement disponible. De nombreuses molécules ont fait l'objet d'essais cliniques de grande ampleur, et se répartissent en deux catégories : les traitements immunomodulateurs, inhibant la cascade cytokinique initiale (ex. : anti-TNF- α , anti-LPS), et les traitements anticoagulants (ex. : antithrombine, protéine C activée recombinante). Tous ces essais se sont soldés au mieux par des résultats négatifs, au pire par une surmortalité. D'autres pistes de recherche sont donc actuellement suivies.

Diagnostic précoce

La précocité du diagnostic étant un point clé de la prise en charge des états septiques graves, le développement des techniques de biologie moléculaire et de spectroscopie devrait permettre l'identification plus précoce des pathogènes et de leur profil de résistance (cf. paragraphe « Diagnostic microbiologique »).

Jusqu'à maintenant, la sélection de nouveaux biomarqueurs a été dominée par une approche ciblée, dont les candidats potentiels dérivent tous des mêmes connaissances biologiques. Par conséquent, la majorité des biomarqueurs actuels sont des molécules impliquées dans les mêmes voies fonctionnelles physiopathologiques. L'inflammation stérile et l'infection partageant des voies communes, aucun marqueur actuel n'est donc formellement capable de distinguer un sepsis d'une agression stérile. Le développement des techniques à haut rendement que sont les « omiques », notamment la protéomique et la métabolomique, du fait de leur stratégie de recherche non biaisée, pourrait permettre l'identification de nouveaux marqueurs reflétant des processus biologiques distincts, éventuellement méconnus, et ainsi fournir des informations cliniques supplémentaires [149].

De manière plus simple et pragmatique, la sensibilisation des différents effecteurs de soins (soins primaires, services d'urgence et services hospitaliers) au dépistage précoce du sepsis est une piste de réflexion évidente dans l'optique de prévenir l'évolution de ce syndrome vers un état de choc.

Nouvelles molécules

Les très nombreux échecs cliniques récents nous incitent à la plus grande prudence quant au développement de nouveaux traitements spécifiques. Néanmoins, un certain nombre de molécules prometteuses en préclinique ou en phases Ib/II poursuivent leur chemin. Citons par exemple : anti-CD28, thymosine $\alpha 1$ ou anti-TREM-1 [150–152].

Thérapie génique

Les miR sont de puissants régulateurs de la réponse inflammatoire à de nombreux niveaux. Le développement de vecteurs permettant leur délivrance au niveau des tissus cibles sans dégradation par les nucléases circulantes permet désormais d'envisager un intérêt thérapeutique. Ainsi, des études précliniques sont en cours dans le domaine du sepsis [153].

Thérapie cellulaire

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) sont des cellules souches présentes dans la plupart des tissus, dont l'obtention n'entraîne pas de considérations éthiques comme les cellules souches embryonnaires ; elles ne possèdent pas de risque de transformation tératogène. Elles font actuellement l'objet d'une recherche expérimentale et clinique intense. Les MSC possèdent notamment des propriétés immunomodulatrices et sont capables de limiter la réponse immunitaire médiée par de nombreux effecteurs cellulaires [154]. Ainsi, les MSC ont prouvé leur capacité à limiter les lésions alvéolaires au cours du SDRA expérimental, et des études cliniques sont en cours dans cette indication [155, 156]. De même, un rôle néphroprotecteur des MSC a été retrouvé au cours de différents modèles expérimentaux d'agression rénale, en cours de validation humaine [84]. Des essais cliniques s'intéressant au choc septique sont actuellement en cours de recrutement, généralement en phase I ou II.

Médecine personnalisée

L'implémentation des recommandations de la SSC a permis une amélioration de la mortalité au cours des dernières années, mais l'analyse détaillée de l'application de ces recommandations met en exergue le besoin crucial de développer une prise en charge plus personnalisée. En effet, dans les études qui s'y sont intéressées, on constate que l'ensemble des recommandations étaient appliquées à seulement un tiers des patients après formation des soignants [137]. Il apparaît évident que cette sous-application des recommandations ne correspond pas à un défaut de formation, mais plutôt à une nécessité d'adapter des recommandations générales au patient.

On peut ainsi imaginer des adaptations thérapeutiques en fonction de l'identité génétique du patient, de l'amplitude de sa réponse immunitaire ou de sa balance pro/anti-inflammatoire. La clé du succès des thérapies immunomodulatrices serait de pouvoir convenablement cibler les patients à même de bénéficier de ces traitements, par exemple par le biais d'un biomarqueur spécifique permettant d'orienter vers un traitement en particulier (approche théranostique) [157]. Ainsi, certaines thérapeutiques immunostimulantes pourraient être réservées aux patients les plus immunodéprimés. L'administration de GM-CSF uniquement aux patients présentant une diminution de l'expression d'HLA-DR monocyttaire a ainsi retrouvé une diminution de la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation [158]. Les outils permettant un tel traitement à la carte restent pour la plupart à inventer.

Références

- [1] Cerra FB. The systemic septic response : multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1985 ; 1 : 591-607.
- [2] Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992 ; 101 : 1481-3.
- [3] Singer M, Deutschman C, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 : 801-10.
- [4] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 : 762-74.
- [5] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 840-51.
- [6] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996 ; 86 : 973-83.
- [7] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010 ; 140 : 805-20.
- [8] Geijtenbeek TBH, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors : shaping immune responses. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 465-79.
- [9] Zhang JG, Czabotar PE, Policheni AN, et al. The dendritic cell receptor Clec9A binds damaged cells via exposed actin filaments. *Immunity* 2012 ; 36 : 646-57.
- [10] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807999/>.
- [11] Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins : awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2711-9.
- [12] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011 ; 29 : 139-62.
- [13] Ehrchen JM, Sunderkotter C, Foell D, et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 2009 ; 86 : 557-66.
- [14] Stevens JG, Cook ML, Jordan MC. Reactivation of latent Herpes simplex virus after pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun* 1975 ; 11 : 635-9.
- [15] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically-ill immunocompetent patients. *JAMA J Am Med Assoc* 2008 ; 300 : 413-22.
- [16] Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 935-42.
- [17] Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, et al. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 2068-71.
- [18] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995 ; 274 : 639-44.
- [19] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama* 2011 ; 306 : 2594-605.
- [20] Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011 ; 334 : 98-101.
- [21] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 36-47.
- [22] Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw* 2011 ; 22 : 82-7.
- [23] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. Inflammation and host response to injury large-scale collaborative research program. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 2581-90.
- [24] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010 ; 140 : 871-82.
- [25] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression : from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 862-74.
- [26] Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008 ; 214 : 211-23.
- [27] Ochsenbein AF, Zinkernagel RM. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunol Today* 2000 ; 21 : 624-30.
- [28] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1230-51.
- [29] Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis : a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol* 2000 ; 1 : 496-501.
- [30] Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. B cells enhance early innate immune responses during bacterial sepsis. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1673-82.
- [31] McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens : an update. *Annu Rev Microbiol* 2001 ; 55 : 77-104.
- [32] Freitas A, Alves-Filho JC, Victoni T, et al. IL-17 receptor signaling is required to control polymicrobial sepsis. *J Immunol Baltim Md* 2009 ; 182 : 7846-54.
- [33] Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases : an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 677-87.
- [34] Alcais A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases : between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2506-14.
- [35] Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 60-70.

- [36] Davila S, Wright VJ, Khor CC, et al. International Meningococcal Genetics Consortium. Genomewide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet* 2010; 42 : 772–6.
- [37] Mira JB, 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 : 561–8.
- [38] Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48 : 250–68.
- [39] Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25 : 835–56.
- [40] Sonkoly E, Stahle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity : novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol* 2008; 18 : 131–40.
- [41] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 12481–6.
- [42] O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 1604–9.
- [43] Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25 : 321–7.
- [44] Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33 : S506–9.
- [45] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1 + CD11b + population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med* 2007; 204 : 1463–74.
- [46] Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29 : 7–14.
- [47] Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010; 10 : 440–52.
- [48] Dahdah A, Gautier G, Attout T, et al. Mast cells aggravate sepsis by inhibiting peritoneal macrophage phagocytosis. *J Clin Invest* 2014; 124 : 4577–89.
- [49] Souza-Fonseca-Guimaraes F, Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Natural killer (NK) cells in antibacterial innate immunity : angels or devils? *Mol Med* 2011; 18 : 270–85.
- [50] Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al. The role of natural killer cells in sepsis. *J Biomed Biotechnol* 2011; Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100670/>.
- [51] Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2004; 4 : 1–23.
- [52] O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016; 16 : 553–65.
- [53] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 2013; 496 : 238–42.
- [54] Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW, et al. Broad defects in the energy metabolism of leucocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 2016; 17 : 406–13.
- [55] Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 2011; 6 : 323–44.
- [56] Becker BF, Heindl B, Kupatt C, et al. Endothelial function and hemostasis. *Z Fur Kardiologie* 2000; 89 : 160–7.
- [57] Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils : mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40 : 519–35.
- [58] Bischoff SC. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin Immunopathol* 2009; 31 : 185–205.
- [59] Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 : 264–74.
- [60] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13 : 463–9.
- [61] Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science* 2014; 346 : 1234–8.
- [62] Elzey BD, Schmidt NW, Crist SA, et al. Platelet-derived CD154 enables T-cell priming and protection against *Listeria monocytogenes* challenge. *Blood* 2008; 111 : 3684–91.
- [63] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005; 9 : S13–9.
- [64] Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 : 421–7.
- [65] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87 : 315.
- [66] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360 : 219–23.
- [67] Labbe K, Saleh M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death Differ* 2008; 15 : 1339–49.
- [68] Fan T, Lu H, Hu H, et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells : blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *J Exp Med* 1998; 187 : 487–96.
- [69] Wallach D, Kang TB, Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation : a historical perspective. *Nat Rev Immunol* 2014; 14 : 51–9.
- [70] Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM, et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol Baltim Md* 1999; 162 : 4148–56.
- [71] Sabatier F, Roux V, Anfosso F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood* 2002; 99 : 3962–70.
- [72] Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 : 27–33.
- [73] Mortaza S, Martinez MC, Baron-Menguy C, et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Crit Care Med* 2009; 37 : 2045–50.
- [74] Singer M. Mitochondrial function in sepsis : acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007; 35 : S441–8.
- [75] Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41 : 1616–26.
- [76] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35 : 1599–608.
- [77] Chinnaiyan AM, Huber-Lang M, Kumar-Sinha C, et al. Molecular signatures of sepsis. *Am J Pathol* 2001; 159 : 1199–209.
- [78] Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 : 211–21.
- [79] Sharshar T, Carlier R, Bernard F, et al. Brain lesions in septic shock : a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33 : 798–806.
- [80] Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351 : 159–69.
- [81] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294 : 813–8.
- [82] Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury : what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36 : S198–203.
- [83] Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990; 98 : 170–9.
- [84] Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011; 22 : 999–1006.
- [85] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8 : R204–12.

- [86] Ostermann M, Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice : no. *Intensive Care Med* 2014; 41 : 1–5.
- [87] Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing : a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care* 2011; 1 : 32.
- [88] Nessler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review : the liver in sepsis. *Crit Care* 2012; 16 : 235.
- [89] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23 : 1638–52.
- [90] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012; 32 : 1039–52.
- [91] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS : an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38 : 1573–82.
- [92] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 : 1301–8.
- [93] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348 : 727–34.
- [94] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95 : 1122–5.
- [95] Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30 : 497–500.
- [96] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43 : 304–77.
- [97] Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1992; 20 : 1395–401.
- [98] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302 : 2323–9.
- [99] Wellinghausen N, Kochem AJ, Disque C, et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2009; 47 : 2759–65.
- [100] Lyle N, Boyd J. The potential for PCR based testing to improve diagnosis and treatment of sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15 : 372–9.
- [101] Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, et al. Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2010; 48 : 1542–8.
- [102] Pierrakos C, Vincent JL, et al. Sepsis biomarkers : a review. *Crit Care* 2010; 14 : R15.
- [103] Gibot S, Bene MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 : 65–71.
- [104] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34 : 1589–96.
- [105] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136 : 1237–48.
- [106] Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactamaminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia : systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326 : 1111.
- [107] Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactamaminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328 : 668.
- [108] Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40 : 43–9.
- [109] Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38 : 1773–85.
- [110] Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 55 : 371–80.
- [111] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 124–34.
- [112] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367 : 1901–11.
- [113] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1412–21.
- [114] SAFE Study Investigators S, Finfer, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37 : 86–96.
- [115] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloriderestrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308 : 1566–72.
- [116] Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit : the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 : 1701–10.
- [117] Semler M, Self W, Wanderer J, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 375 : 829–39.
- [118] Hammond NE, Bellomo R, Gallagher M, et al. The Plasma-Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol : a multicentre, randomised controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Crit Care Resusc* 2017; 19 : 239–46.
- [119] Zampieri FG, Azevedo LCP, Correa TD, et al. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS) : a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc* 2017; 19 : 175–82.
- [120] Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU) : a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *N Engl J Med* 2018; 392 : 31–40.
- [121] Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S) : a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5 : 180–90.
- [122] Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010; 14 : R142.
- [123] Bellomo R, Di Giandomassio D. Noradrenaline and the kidney : friends or foes? *Crit Care* 2001; 5 : 294–8.
- [124] Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1583–93.
- [125] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358 : 877–87.
- [126] Currihan DA, Hughes RJA, Wright CE, et al. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries : an in vitro study. *Anesthesiology* 2014; 121 : 930–6.

- [127] Marik PE. Early management of severe sepsis : concepts and controversies. *Chest* 2014; 145 : 1407–18.
- [128] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1025–32.
- [129] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310 : 1683–91.
- [130] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378 : 797–808.
- [131] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378 : 797–808.
- [132] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1359–67.
- [133] NICE-SUGAR Study Investigators S, Finfer, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360 : 1283–97.
- [134] Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; 371 : 1673–84.
- [135] Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock : a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391 : 133–43.
- [136] Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42 : 316–23.
- [137] Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40 : 754–61.
- [138] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1368–77.
- [139] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371 : 1496–506.
- [140] The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1683–93.
- [141] Mouncey PR1, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372 : 1301–11.
- [142] The PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock – A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017; 376 : 2223–34.
- [143] Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review : update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. *Crit Care* 2011; 15 : 229.
- [144] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 98–104.
- [145] Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care* 2012; 2 : 11.
- [146] Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units : the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17 : R65.
- [147] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama* 2010; 304 : 1787–94.
- [148] Quartin AA, Schein RM, Kett DH, et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997; 277 : 1058–63.
- [149] Wang P, Whiteaker JR, Paulovich AG. The evolving role of mass spectrometry in cancer biomarker discovery. *Cancer Biol Ther* 2009; 8 : 1083–94.
- [150] Liu D, Yu Z, Yin J, et al. Effect of ulinastatin combined with thymosin alpha1 on sepsis : A systematic review and meta-analysis of Chinese and Indian patients. *J Crit Care* 2017; 39 : 259–66.
- [151] Shukla P, Rao GM, Pandey G, et al. Therapeutic interventions in sepsis : current and anticipated pharmacological agents. *Br J Pharmacol* 2014; 171 : 5011–31.
- [152] Cuvier V, Lorch U, Olivier A, et al. A first-in-man safety and pharmacokinetics study of nangibotide, a new modulator of innate immune response through TREM-1 receptor inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 2018; [Epub ahead of print].
- [153] Brahmamdam P, Watanabe E, Unsinger J, et al. Targeted delivery of siRNA to cell death proteins in sepsis. *Shock Augusta Ga* 2009; 32 : 131–9.
- [154] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 : 726–36.
- [155] Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *J Biol Chem* 2010; 285 : 26211–22.
- [156] Zheng G, Huang L, Tong H, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells : a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014; 15 : 39.
- [157] Van der Poll T, Van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017; 17 : 407–20.
- [158] Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression : a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 : 640–8.