

Mécanismes du sepsis chez les malades atteints de cirrhose

Dr. Richard Moreau

INSERM U773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon CRB3,
et Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Chez les malades atteints de cirrhose, les infections bactériennes, notamment celles induites par les bactéries à Gram-négatif, sont fréquentes et sévères (1,2). En France, 10 000 malades atteints de cirrhose décèdent chaque année, et 7 000 de ces décès sont la conséquence d'une infection bactérienne (3). De fait, chez ces malades l'infection bactérienne induit une réponse inflammatoire systémique très marquée, qui, à son tour est responsable d'une défaillance de plusieurs organes (y compris le foie) conduisant au décès (4,5). L'association d'une infection bactérienne, d'une réponse inflammatoire systémique et d'une défaillance d'organe définit le sepsis sévère (6). Autrement dit, chaque année, 7 000 malades atteints de cirrhose décèdent de sepsis sévère et ainsi une proportion importante d'entre eux ne bénéficie pas du seul traitement curatif de la maladie chronique du foie, c'est-à-dire, de la transplantation hépatique.

Par ailleurs, dans la cirrhose, le taux de mortalité du sepsis sévère est au moins de 80 % alors qu'il est de 30 à 50 % chez les malades non-cirrhotiques (4,5). La médiane de survie du choc septique (la forme extrême du sepsis sévère) est de 9 jours chez les cirrhotiques contre 30 jours chez les non-cirrhotiques (4,5). Il faut noter que la plus grande sévérité du choc septique dans la cirrhose est en grande partie liée au fait que les cirrhotiques atteints de sepsis ont très rapidement une aggravation de la fonction hépatique (ce qui n'est pas le cas des non-cirrhotiques qui n'ont une défaillance hépatique que tardivement, lorsque le sepsis est mal contrôlé, « trainant »). Or, actuellement, et contrairement aux défaillances rénales et/ou respiratoires pour lesquelles des techniques de remplacement sont utilisées dans la pratique courante, on ne dispose pas de techniques de remplacement hépatique qui à l'évidence seraient très utiles chez les cirrhotiques avec un choc septique. L'ensemble de ces considérations indique

qu'il est nécessaire de proposer de nouvelles approches thérapeutiques du sepsis sévère spécifiques aux malades atteints de cirrhose. Ces approches devront être fondées sur une meilleure compréhension des mécanismes du sepsis sévère dans la cirrhose.

Sepsis sévère dans la population générale

Le sepsis sévère est le résultat d'une réponse immunitaire innée excessive aux produits microbiens (par exemple, l'endotoxine encore appelée lipopolysaccharide (LPS), un composant de la paroi externe des bactéries à Gram-négatif) (7). Des progrès importants ont été faits dans la compréhension de la réponse immunitaire innée au LPS et ce dans d'autres conditions que les maladies chroniques du foie (7-11). Les monocytes/macrophages représentent une première ligne de défense immunitaire au LPS. Le LPS lié à la 'LPS-binding protein' est reconnu par un récepteur de ces cellules, appelé 'toll-like receptor 4' (TLR4) (10,11). Le TLR4 activé contrôle la réponse inflammatoire par des mécanismes dépendants des signaux portés par des facteurs de transcription parmi lesquels on trouve NF- κ B et AP-1 (10,11). L'activation de ces facteurs de transcription joue un rôle majeur dans l'induction d'un grand nombre de molécules pro-inflammatoires, c'est-à-dire : des cytokines ('tumor necrosis factor- α ' (TNF- α , interleukine(IL)-12 (IL-12), IL-1 α , IL-6, IL-15, IL-18 (7) ; des chémokines (par exemple IL-8) (7) ; des médiateurs lipidiques tels ('platelet-activating factor', facteur tissulaire) (7); ou une enzyme productrice de 'nitric oxide' (NO, en français monoxyde d'azote) appelée 'inducible NO synthase' (iNOS) (7). Par ailleurs, dans les monocytes/macrophages, le LPS, via TLR4, induit différents mécanismes qui exercent un rétro-contrôle négatif sur la réponse pro-inflammatoire (7). Parmi ces mécanismes de rétro-contrôle négatif, il en est deux qui joue un rôle très important : il s'agit de l'IL-10 (une cytokine anti-inflammatoire) et d'une protéine appelée IRAK-M qui est induite dans les premières heures après la stimulation pas LPS et qui inhibe la signalisation pro-inflammatoire de TLR4 très en amont, à proximité des adaptateurs intracellulaires de celui-ci (7,12).

Immunité innée et cirrhose

Il existe plusieurs raisons de penser que la réponse immunitaire innée induite par les produits microbiens est plus marquée chez les malades atteints de cirrhose que dans la population générale (15). Au moment du diagnostic d'un sepsis bactérien, les taux circulants de TNF- α et d'IL-6, sont plus élevés chez les cirrhotiques que chez les non-cirrhotiques (16,17). Dans des modèles expérimentaux de cirrhose, l'administration de LPS induit une réponse pro-

inflammatoire très marquée *in vivo* (18-21). De plus, il a été montré que, *ex vivo*, la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6 et IL-1 β) induite par le LPS était plus marquée dans les monocytes de malades atteints de cirrhose que dans des cellules provenant de sujets normaux (22). Les facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 sont fortement activés dans les monocytes de malades avec une cirrhose avancée (23). Par ailleurs, la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et l'inhibiteur IRAK-M ne sont pas induits *ex vivo* par le LPS dans les monocytes de malades atteints de cirrhose (23,24). Cette absence d'induction de mécanismes de rétro-contrôle négatif contribue au phénotype exagérément pro-inflammatoire des monocytes cirrhotiques stimulés par le LPS. Puisque les cytokines pro-inflammatoires ont des effets conduisant à des défaillances viscérales et au décès (7), une production excessive de ces cytokines par les monocytes/macrophages associée à une production insuffisante de molécules anti-inflammatoires doit jouer un rôle crucial dans la mortalité élevée du sepsis sévère chez les malades atteints de cirrhose.

Traitement du choc septique chez les malades atteints de cirrhose

A ce jour, très peu d'études ont évalué de nouvelles approches thérapeutiques chez ces malades. Une étude ouverte non randomisée, conduite dans une petite série de malades, suggère que l'administration de faibles doses d'hydrocortisone améliore le pronostic du choc septique chez les cirrhotiques (25). Cependant, une étude randomisée en double insu menée dans une large population de malades de réanimation avec un choc septique n'a pas montré de bénéfice de la corticothérapie à faibles doses (26). Très peu de cirrhotiques avaient été inclus dans ce dernier essai (26) de sorte qu'il est difficile de conclure pour eux.

Des études randomisées réalisées de très bonne qualité ont montré que certains traitements amélioraient la survie des malades avec un choc septique ; il s'agit de l'administration de protéine C activée (9) et d'une stratégie thérapeutique appelée « early goal-directed therapy » (27). Cependant il est difficile d'extrapoler ces résultats aux malades atteints de cirrhose car dans ces études, les cirrhotiques étaient exclus (9) ou inclus en petit nombre (27).

Il a été suggéré que l'administration intraveineuse de vasopressine pourrait être bénéfique chez les malades avec un choc septique réfractaire aux catécholamines (28). Une étude randomisée en double insu conduite chez un grand nombre de malades avec un choc septique n'a pas montré de bénéfice de la vasopressine (29). Encore une fois, il faut noter que très peu de cirrhotiques avaient été inclus dans cette étude.

Chez les malades avec un choc septique, non cirrhotiques ou cirrhotiques, le type de solution à utiliser pour le remplissage vasculaire n'a pas encore été établi.

Cependant, il semble que l'utilisation des « starch » de faible poids moléculaire ne soit pas recommandée en raison de leur toxicité rénale (30).

Conclusion

Des études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes du choc septique et mieux traiter cette complication chez les malades atteints de cirrhose.

Références

1. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
2. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessonne F, Francoz C, Durand F, Francque S, Bezeaud A, Chauvelot-Moachon L, Lebrec D, Valla DC, Moreau R. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003;23:440-8.
3. Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications de l'hypertension portale : un consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:B5.
4. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kirstetter P, Mamzer MF, Assous M, Sicot C. Clinical, hemodynamic and metabolic characteristics and ICU outcome of septic shock in patients with cirrhosis. *Crit Care Med* 1992;20:746-50.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
6. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
7. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885
8. Esmon CT. Introduction : are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin? *Blood* 2000;95:1113-1116.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr ; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
10. Janeway CAJr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
11. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:499-511.
12. Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE, Janeway CA, Medzhitov R, Flavell RA. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. *Cell* 2002;110:191-202.
13. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.

14. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature* 2007;477:972-8.
15. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M; International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
16. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leucocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA* 1995;274:58-65.
17. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Devière J. Tumor necrosis factor α and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.
18. Harry D, Anand R, Holt S, Davies S, Marley R, Fernando B, Goodier D, Moore K. Increased sensitivity to endotoxemia in the bile duct-ligated cirrhotic rat. *Hepatology* 1999;30:1198-205.
19. Heller J, Sogni P, Barrière, E, Tazi KA, Chauvelot-Moachon L, Guimont MC, Bories PN, Poirel O, Moreau R, Lebrec D. Effects of lipopolysaccharide on TNF- γ production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:376-81.
20. Moreau R, Barrière E, Tazi KA, Lardeux B, Dargere D, Urbanowicz W, Poirel O, Chauvelot-Moachon L, Guimont MC, Bernauau D, Lebrec D. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1070-8.
21. Urbanowicz W, Sogni P, Moreau R, Tazi KA, Barrière E, Poirel O, Martin A, Guimont MC, Cazals-Hatem D, Lebrec D. Tezosentan, an endothelin receptor antagonist, limits liver injury in endotoxin challenged cirrhotic rats. *Gut* 2004;53:1844-9.
22. Devière J, Content J, Denys C, Vandenbussche P, Schandene L, Wybran J, Dupont E. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:628-34.
23. Tazi KA, Quioc JJ, Saada V, Bezeaud A, Lebrec D, Moreau R. Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: possible role of Akt and IRAK-M. *J Hepatol* 2006;45:280-9.
24. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, Azar C, Goldman M, Deviere J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:1436-9.
25. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288-95.
26. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenisty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
27. 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.

28. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
29. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
30. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.