

# Physiopathologie et modèles expérimentaux

Ph Montravers

Departement d'Anesthésie-Réanimation

CHU Bichat Claude Bernard

Université Paris VII

Paris

# Place des modèles dans la connaissance des infections intra-abdominales

- Dissémination à partir de l'abdomen
- Diffusion systémique
- Faillite des systèmes de défense
- Synergie bactérienne
- Principes thérapeutiques

# Animaux

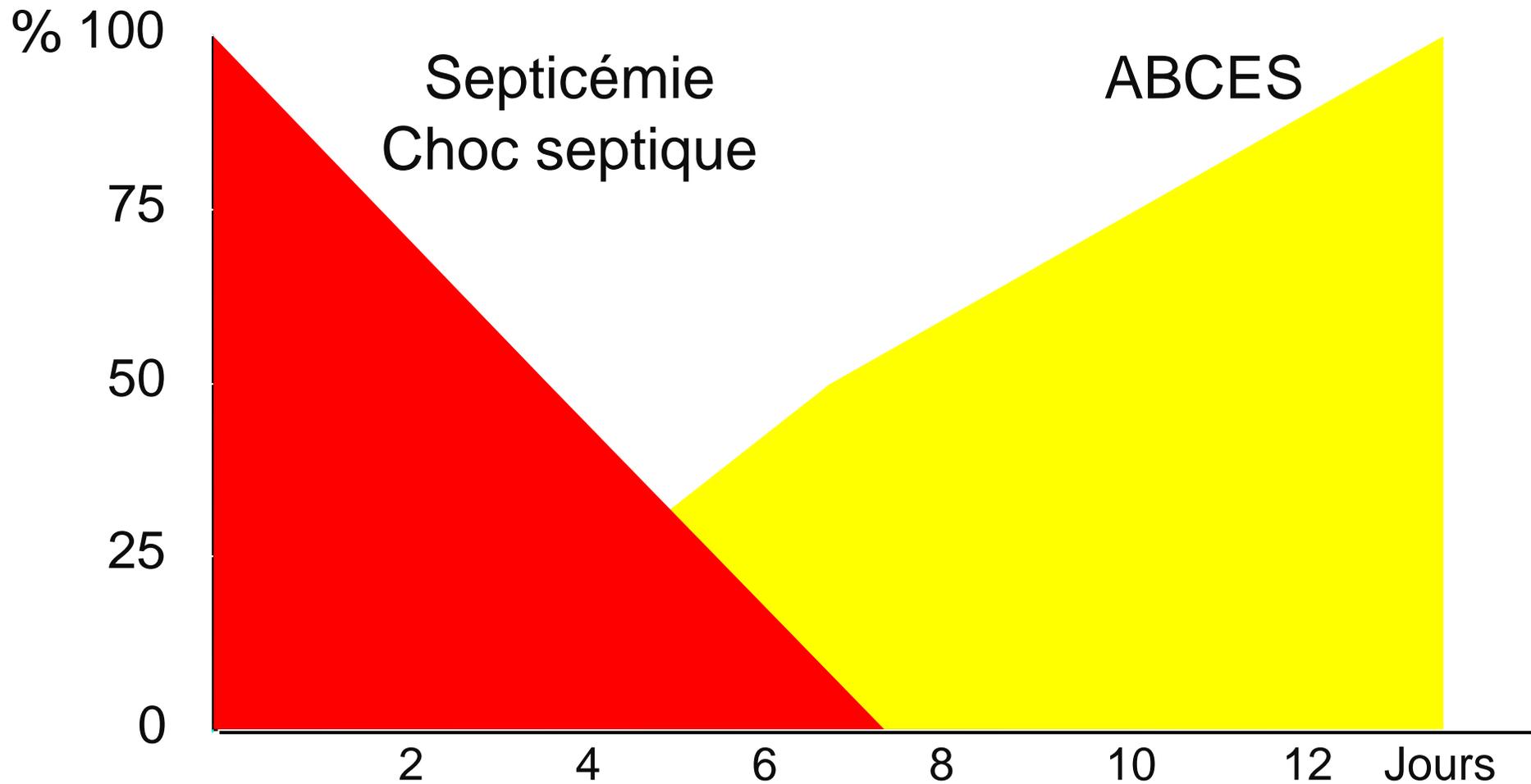
Encombrement (primates, gros mammifères)

Coût (primates, gros mammifères)

Robustesse à l'infection (lapin, hamster...)

Manifestations « proches » des infections humaines

# Histoire naturelle des péritonites



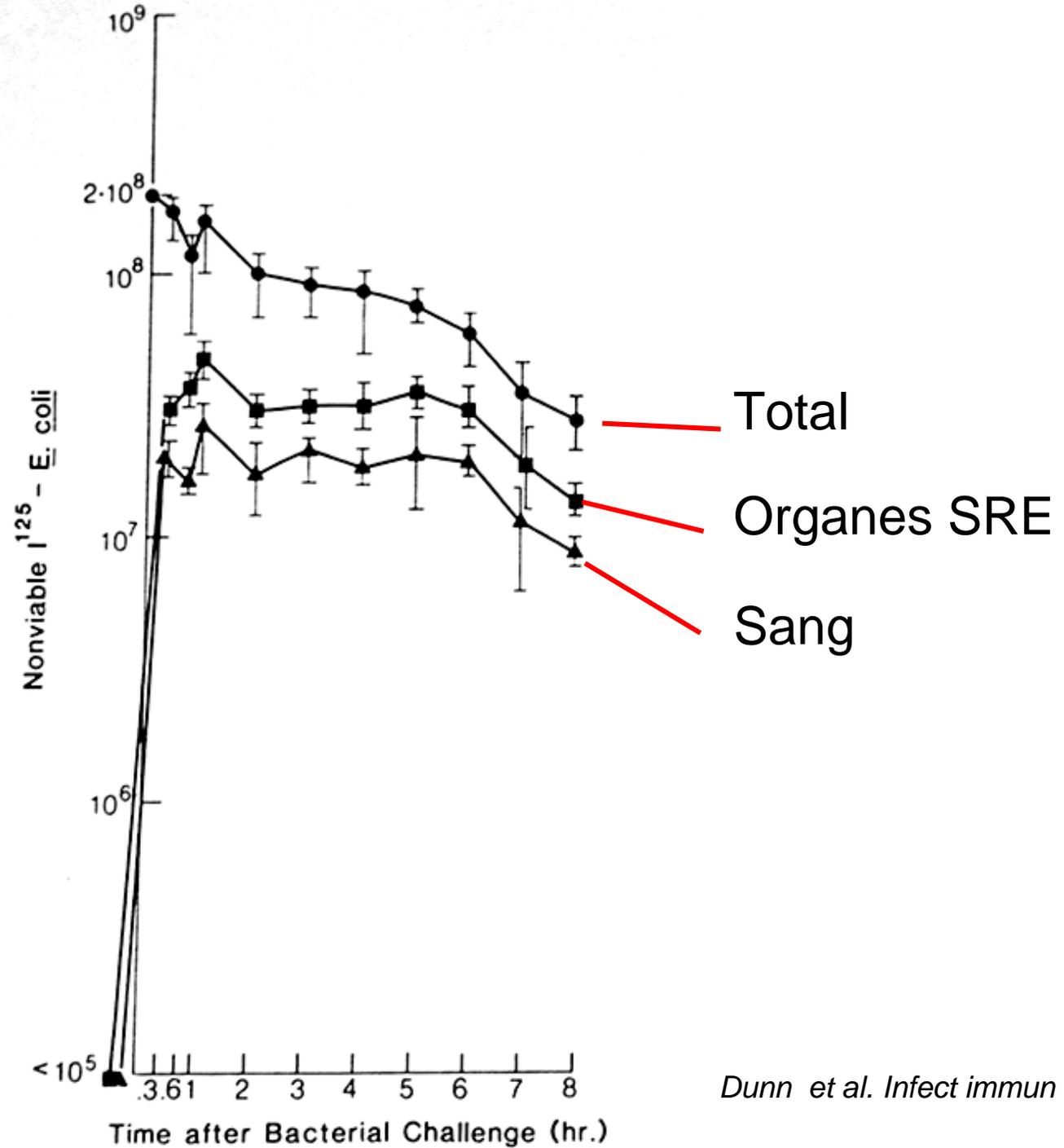
# Place des modèles dans la connaissance des infections intra-abdominales

- Dissémination à partir de l'abdomen
- Diffusion systémique
- Faillite des systèmes de défense
- Synergie bactérienne
- Principes thérapeutiques

Injection directe  
intra péritonéale

Mauvais modèle  
de péritonite

$2 \cdot 10^8$  E coli i.p.



Dunn et al. Infect immun 1985

# Modèles chirurgicaux

## Bactéries

Selles

Inoculum calibré

## + Corps étranger

Tissu autoclavé

Coton

Caillot de fibrine

Selles autoclavées

Gélose

Capsule de gélatine

...

## + Adjuvant

Bile

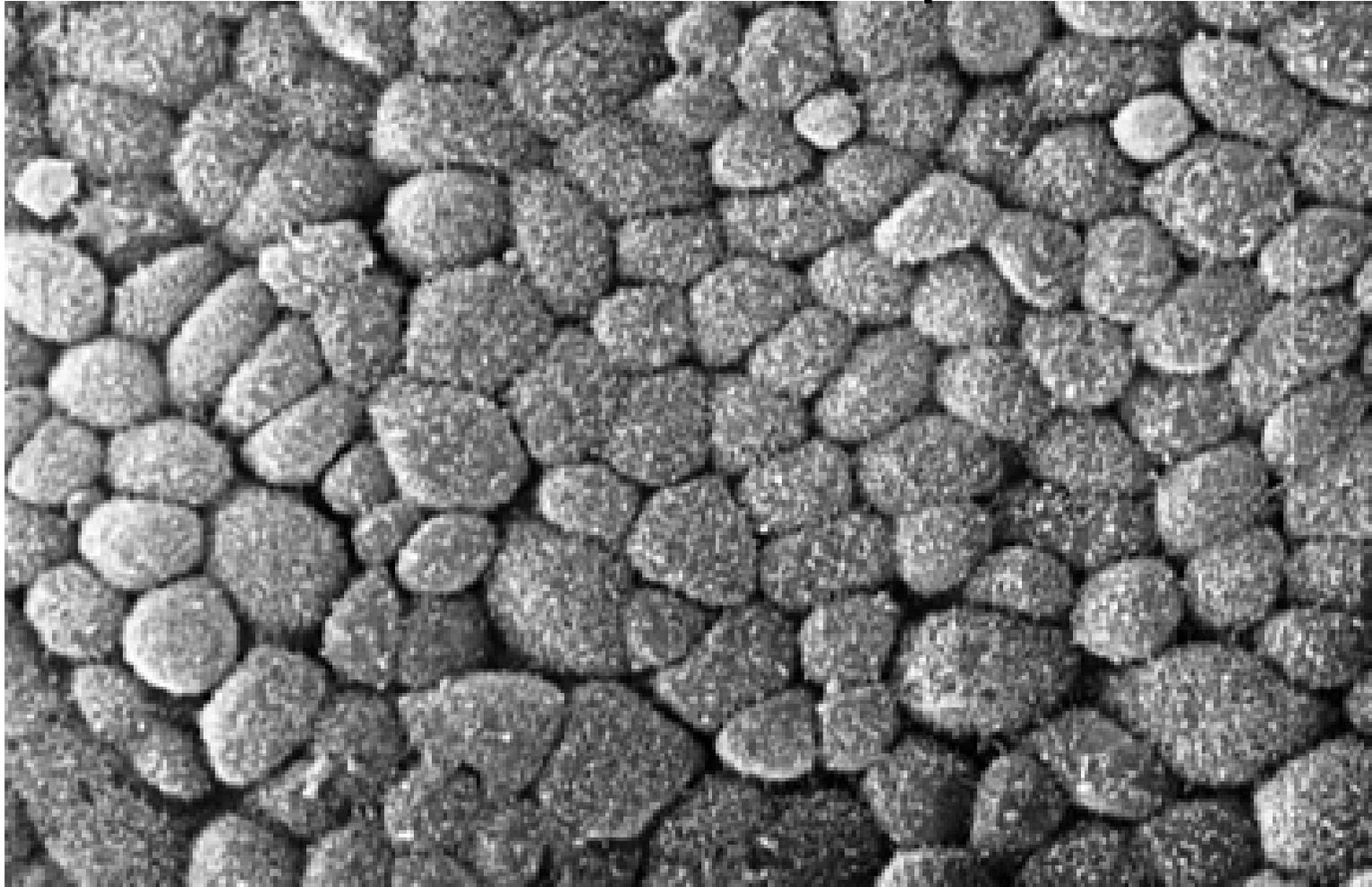
Mucus

BaSO<sub>4</sub>

Hémoglobine

...

# Cellules mésothéliales péritonéales



**Figure 1.** Scanning electron micrograph of murine visceral mesothelium. Note the polygonal periphery of the closely apposed mesothelial cells and the presence of many microvilli on their coelomic surface

*Hall JC et al. Gastroenterology;1998;114:185-96*

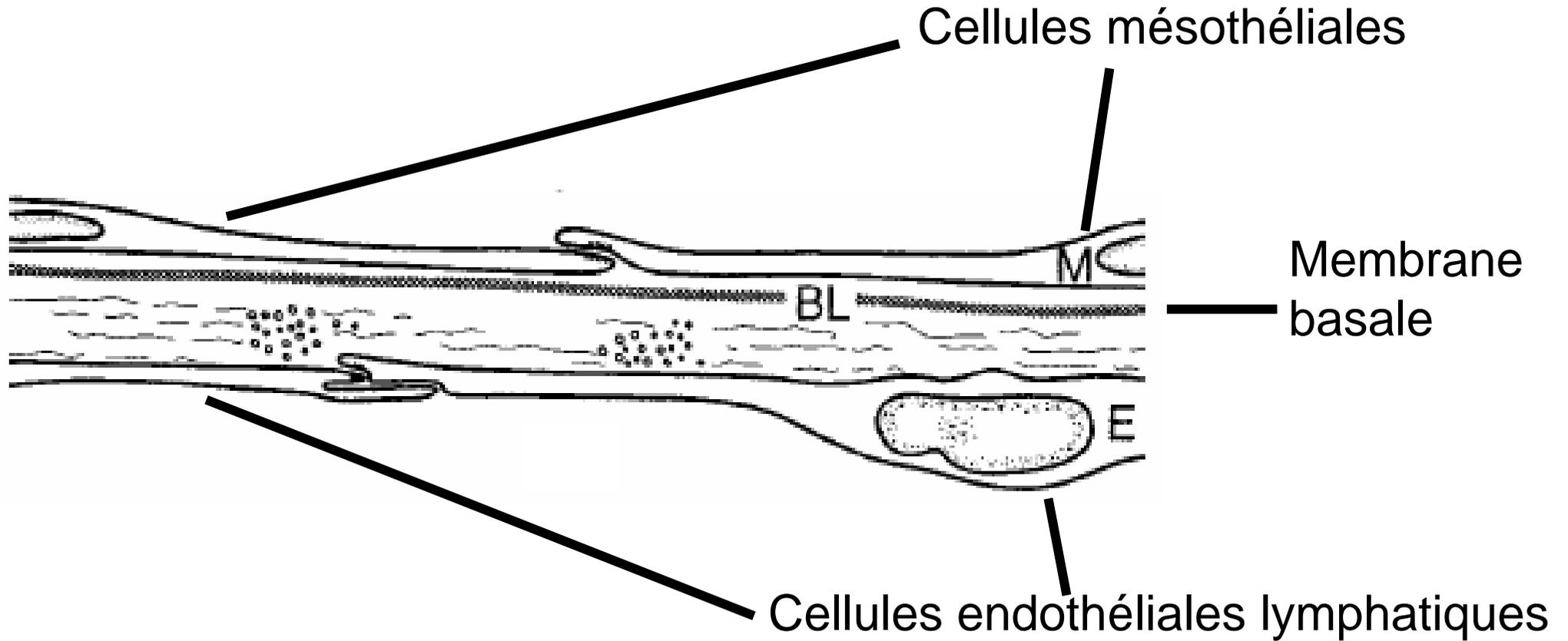
# Cellules mésothéliales péritonéales

Même origine mésodermale que les cellules endothéliales

Expression à leur surface de marqueurs spécifiques qui induisent :

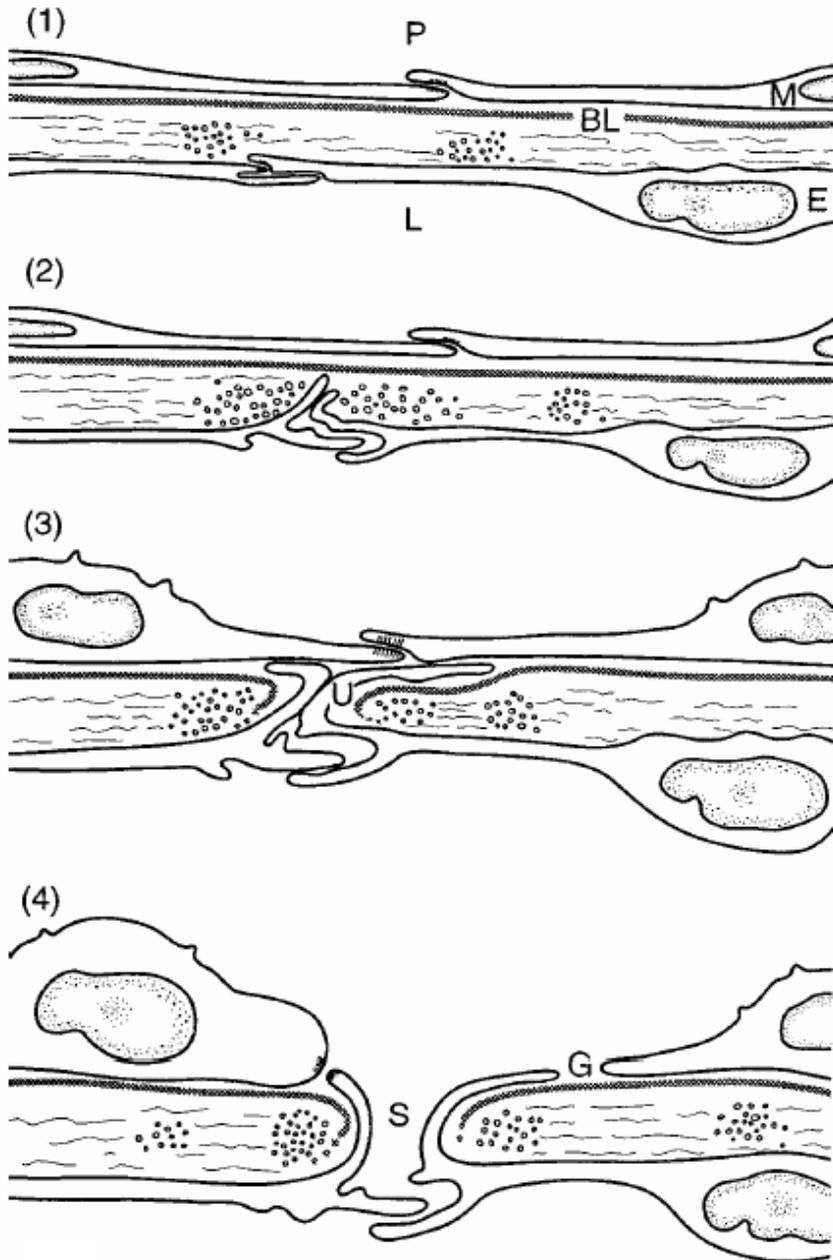
1. Margination et migration des neutrophiles
2. Interaction avec protéines extracellulaires de la matrice
3. Présentation d'antigènes aux cellules immunitaires
4. Production de médiateurs de l'inflammation
  - Cytokines proinflammatoires
  - NO
  - Facteurs de croissance
  - Activateur tissulaire du plasminogène et son inhibiteur

# Cavité péritonéale



# Cavité lymphatique

# Séquence d'apparition des stomates lymphatiques



P Cavité péritonéale

M Cellule mésothéliale péritonéale

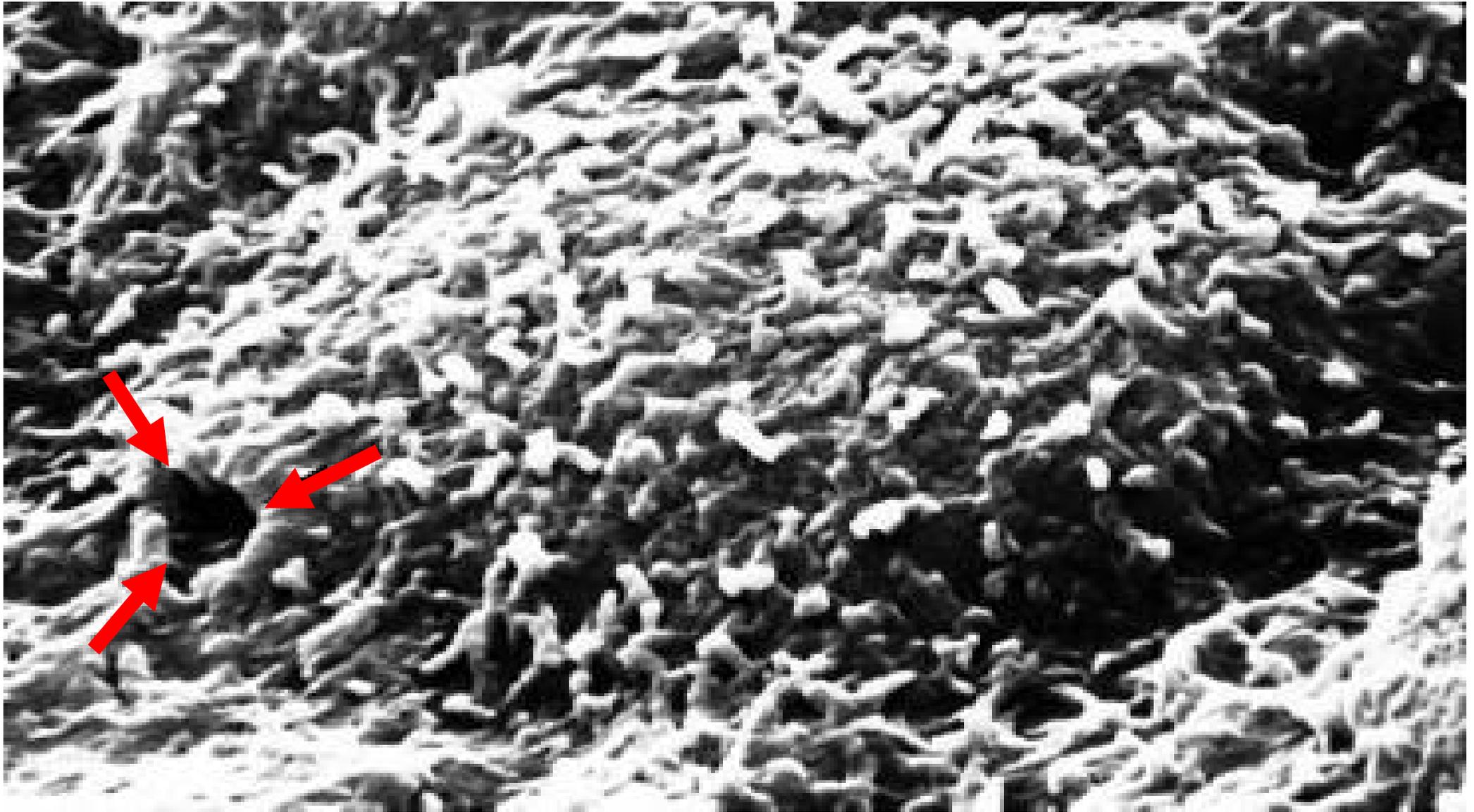
BL Membrane basale

E Cellule endothéliale lymphatique

L Lumière du lymphatique

S Stomate lymphatique

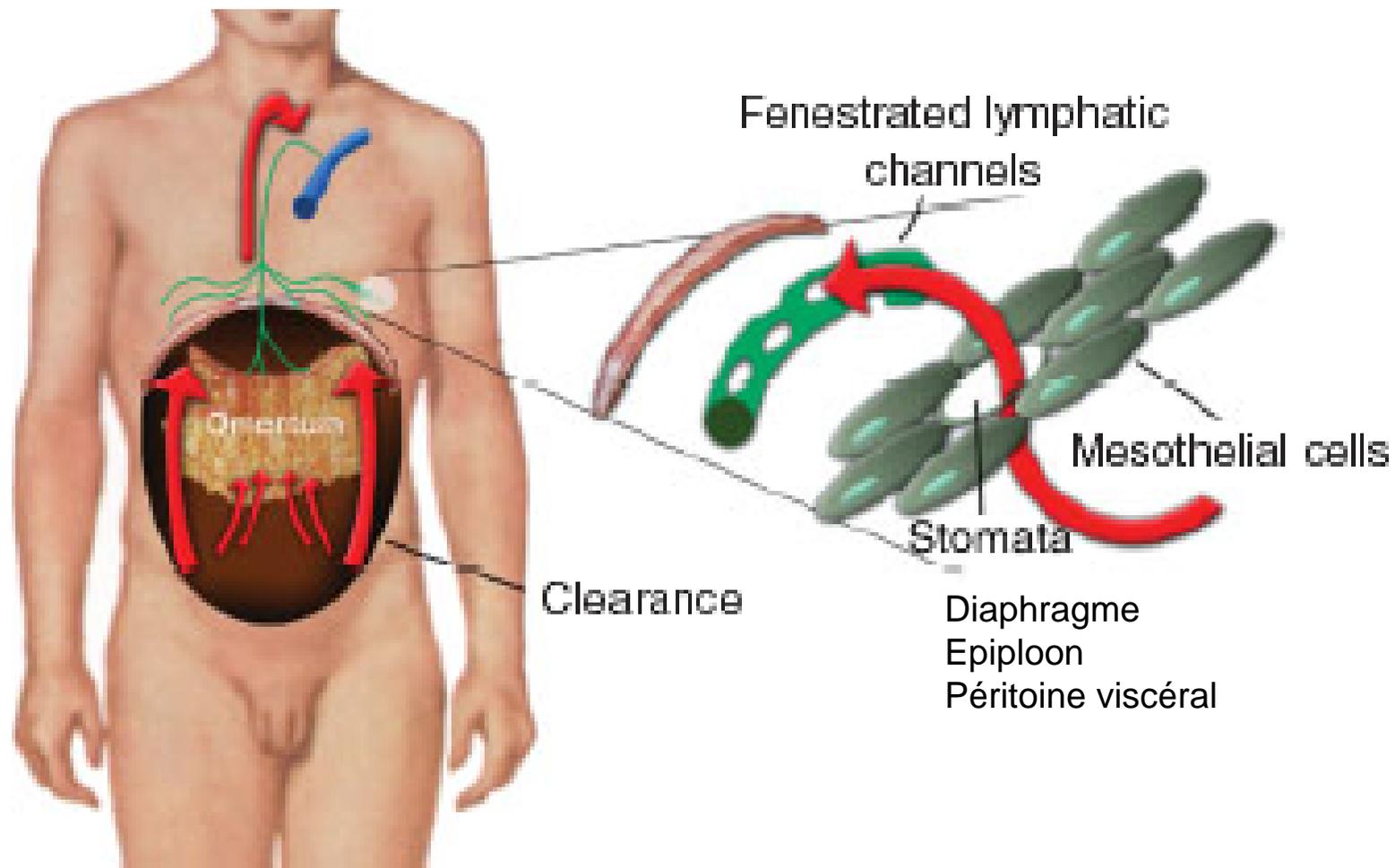
G zone de fenétrage mesothélial



La couche monocellulaire de cellules mésothéliales est interrompue sur sa face diaphragmatique par un grand nombre d'orifices (Stomates). Les trous dans la membrane basale permettent aux stomates de communiquer directement avec les lymphatiques sous jacents.

*Hall JC et al. Gastroenterology;1998;114:185-96*

# Clairance des éléments intrapéritonéaux



# Place des modèles dans la connaissance des infections intra-abdominales

- Dissémination à partir de l'abdomen
- Diffusion systémique
- **Faille des systèmes de défense**
- Synergie bactérienne
- Principes thérapeutiques

Environ 300 cellules/mm<sup>3</sup>

Macrophages (45%)

Lymphocytes (T 45% - NK cells 6% - B 2% (CD5+ B1))

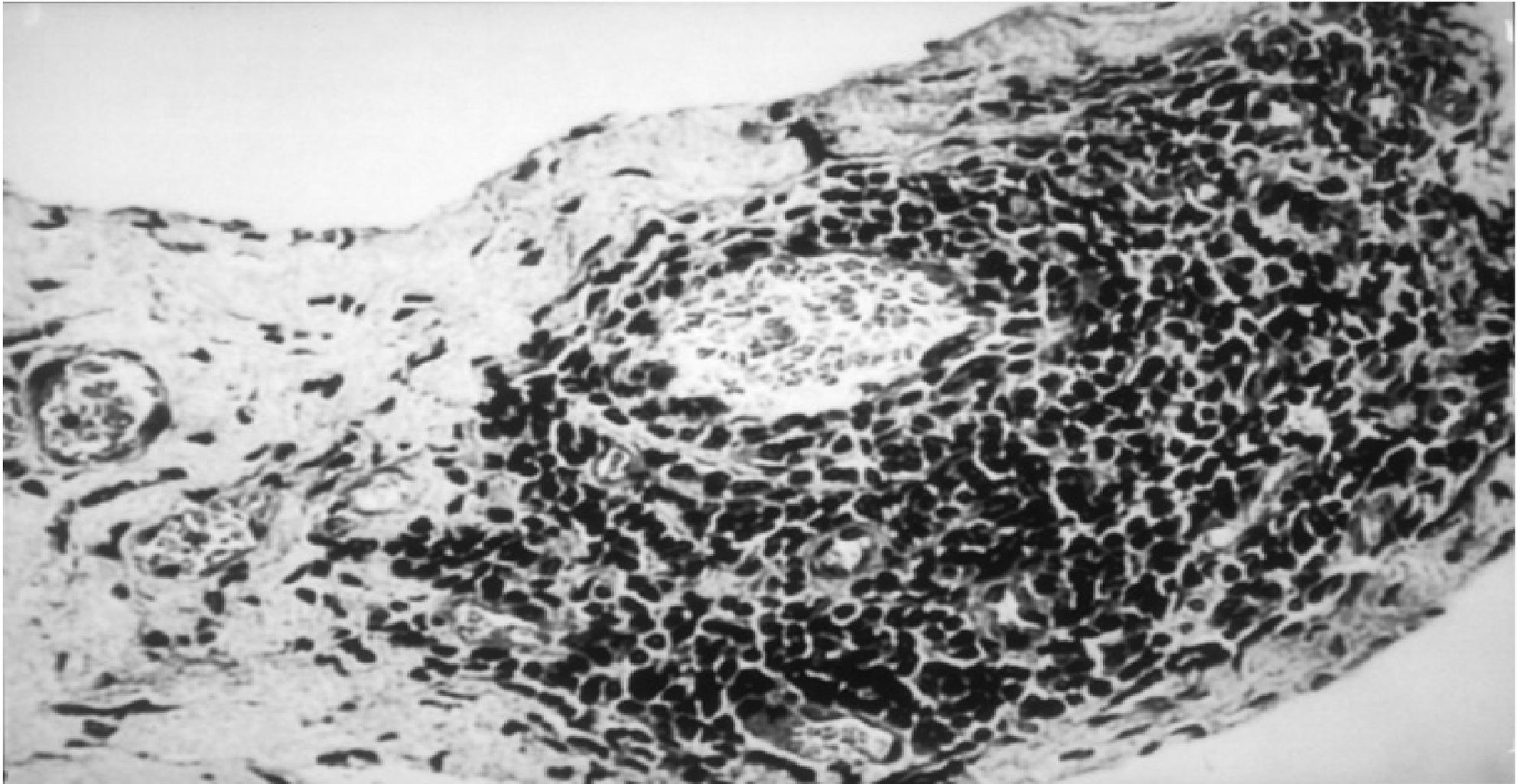
Cellules dendritiques (2%)

Mastocytes et polynucléaires

Tissu lymphoïde associé au péritoine

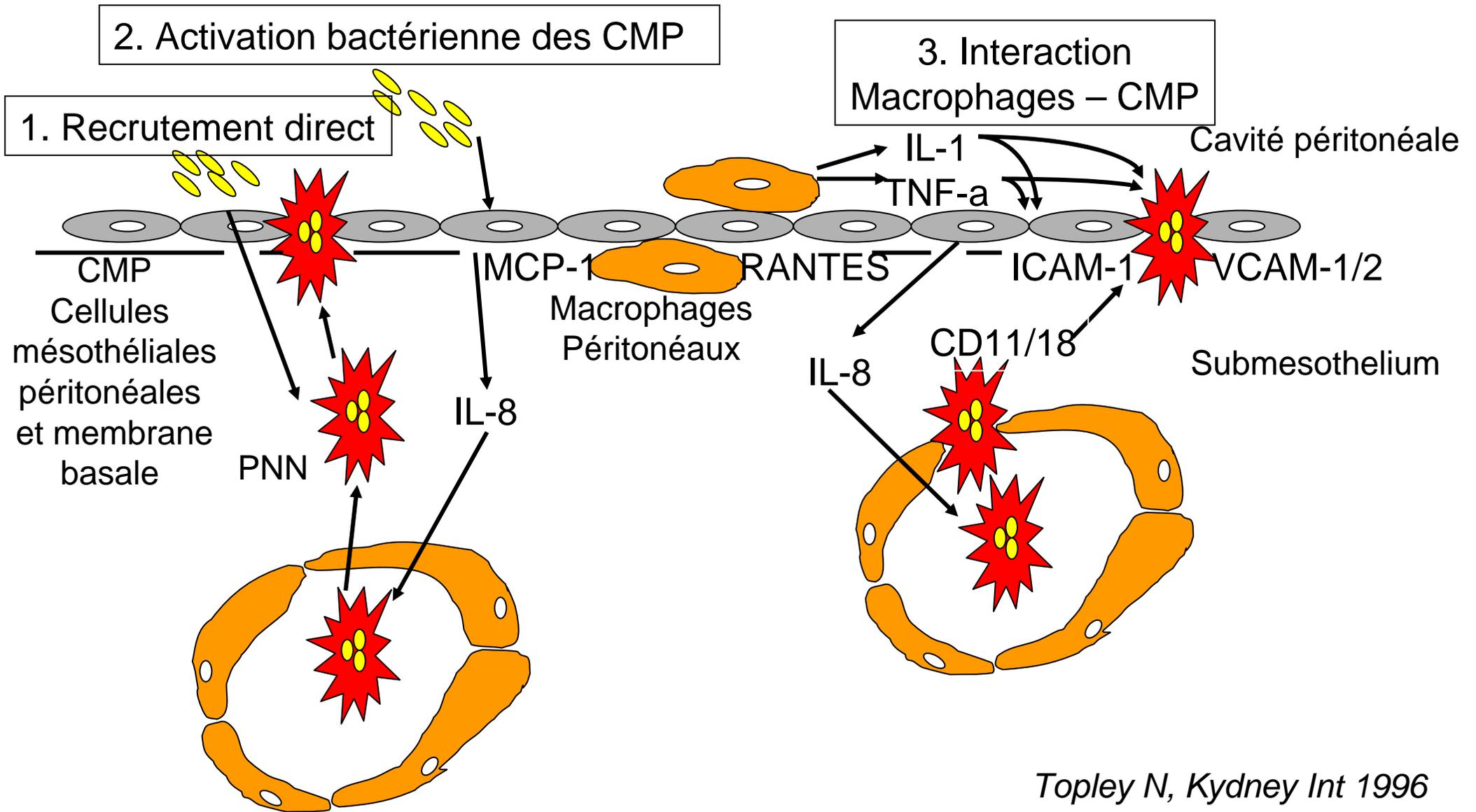
Taches laiteuses

Lymphocytes



“Taches laiteuses”: Macrophages, Lc B et T , mastocytes insérés au sein d’un maillage conjonctif entourés de capillaires fenêtrés et de lymphatiques dans l’épiploon. Autour de ces structures, le mésothélium est pratiquement dépourvu de membrane basale. Les Mph et Lc ne rencontrent pas d’obstacles pour passer dans le péritoine.

# Mécanismes de recrutement des leucocytes dans la cavité péritonéale

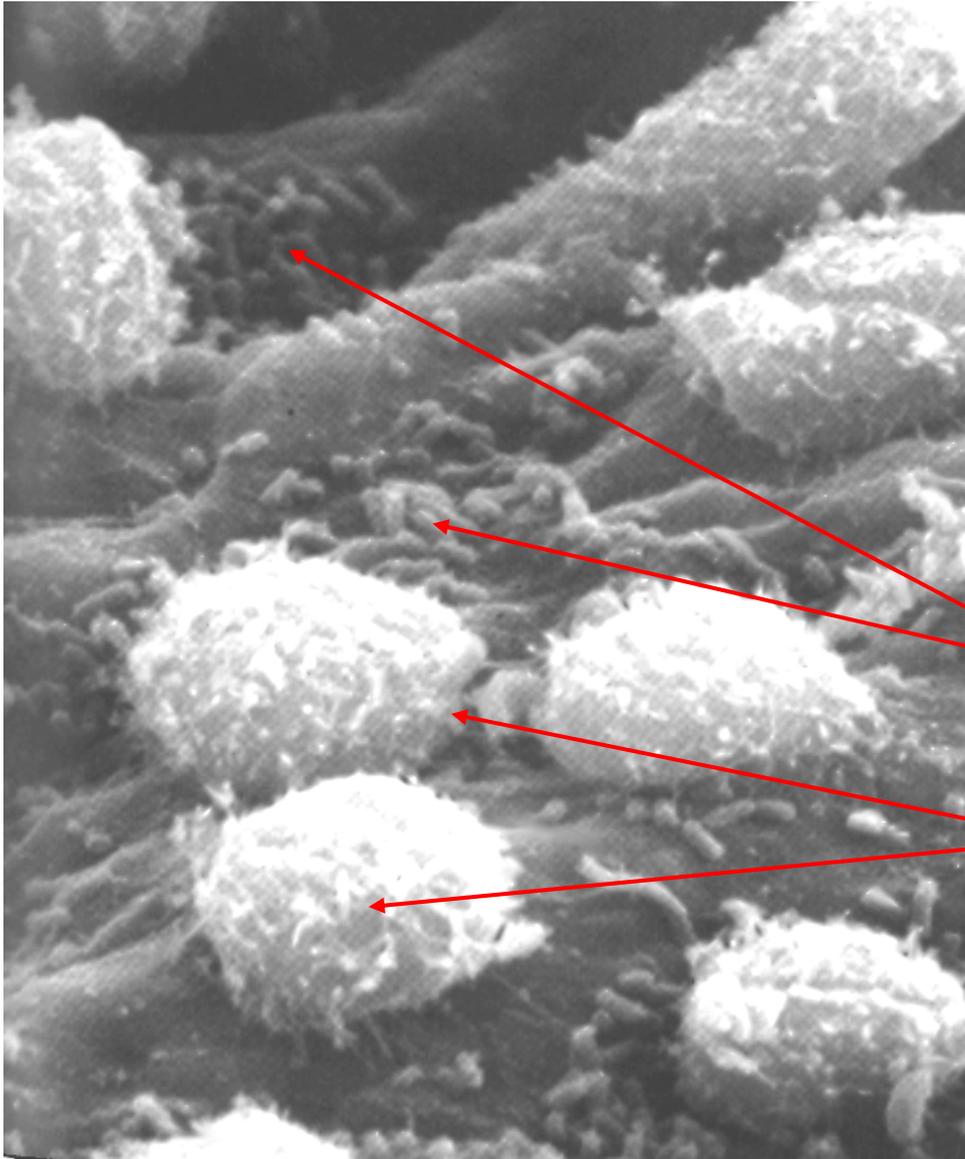


- Afflux de leucocytes dans la cavité péritonéale est une caractéristique de l'infection péritonéale.
- Augmentation des polynucléaires et des cellules mononuclées ( phagocytes et lymphocytes).
- Initialement PN prédominant
- Remplacés secondairement par cellules mononuclées au fur à mesure de la guérison

Modèle de perforation  
cœcale expérimentale

Péritoine vu en  
microscopie à balayage

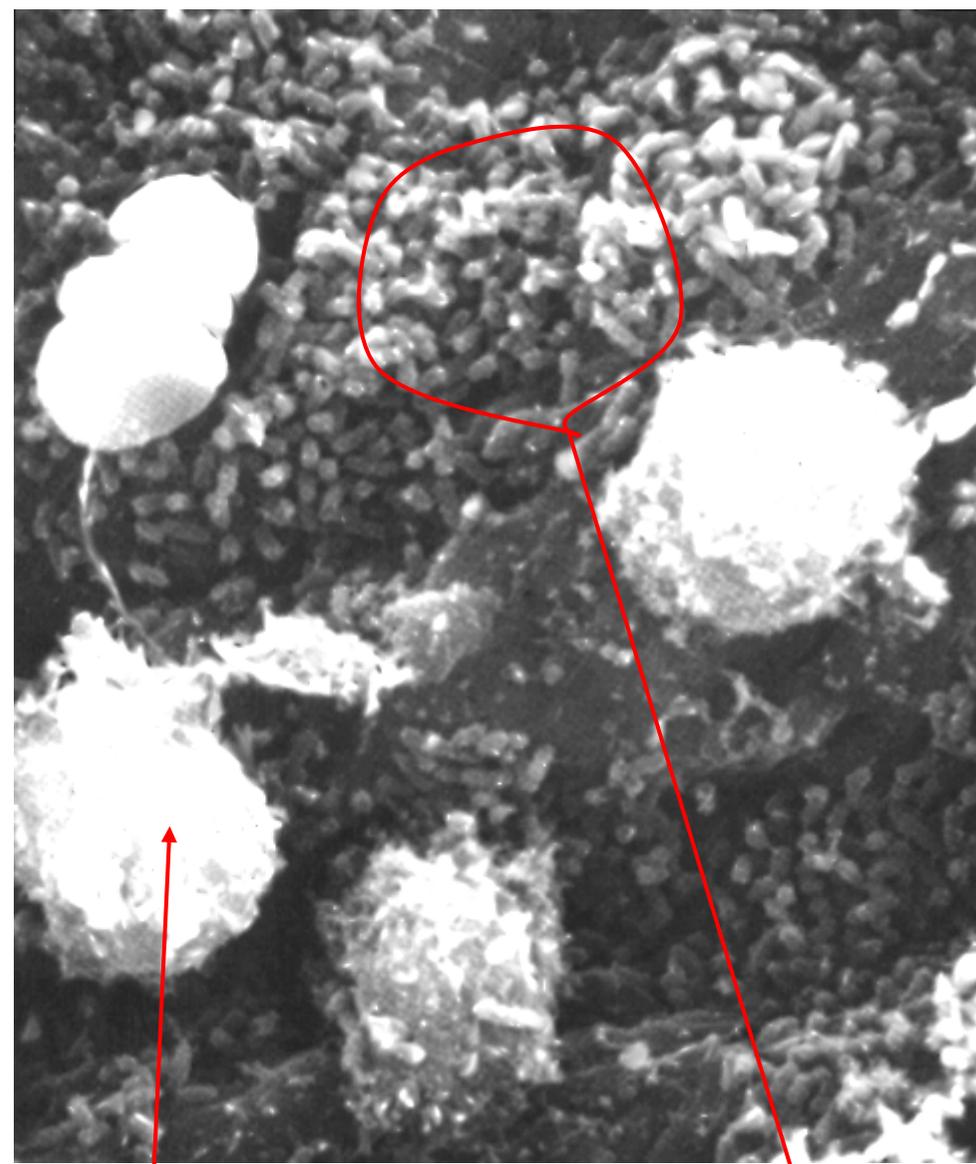
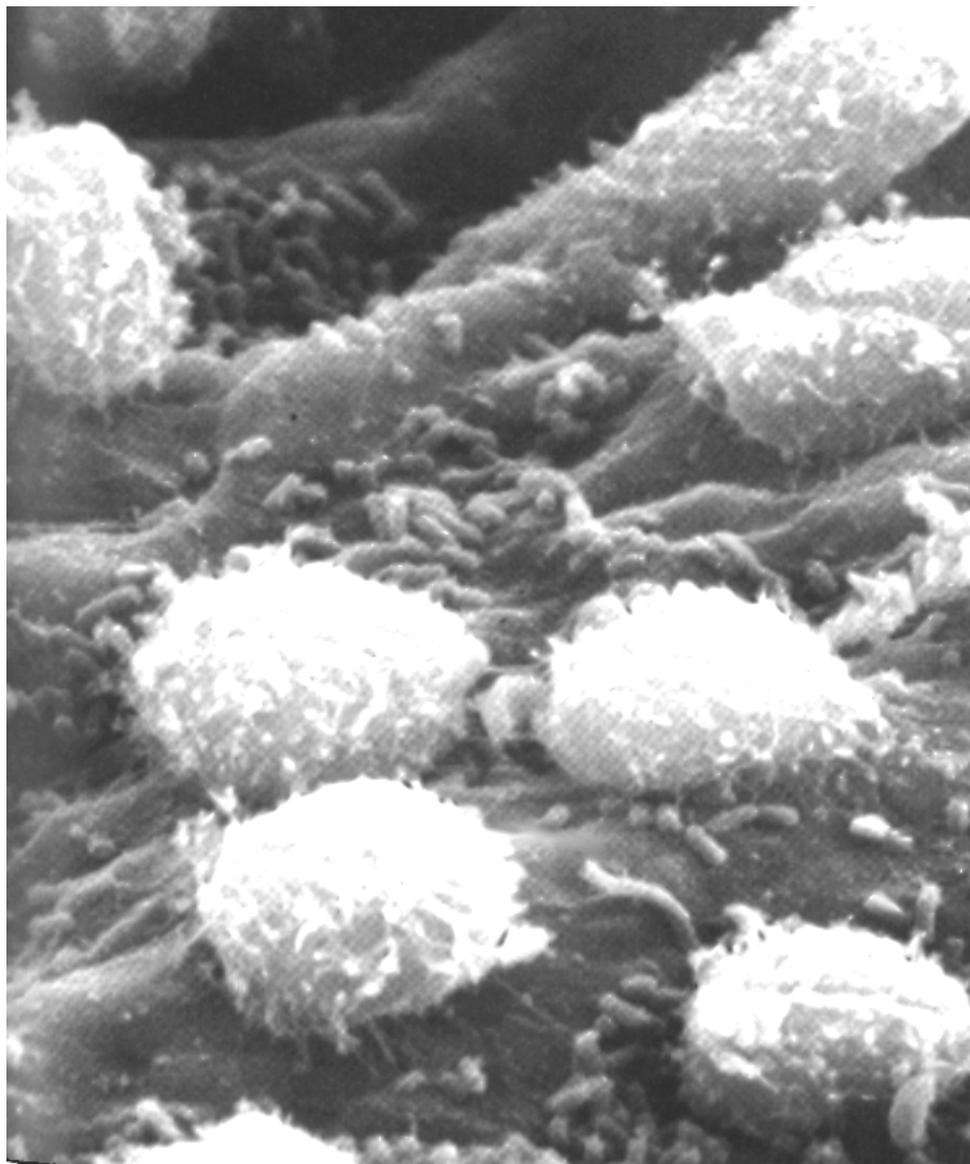
Vue une heure après  
la perforation



Bactéries

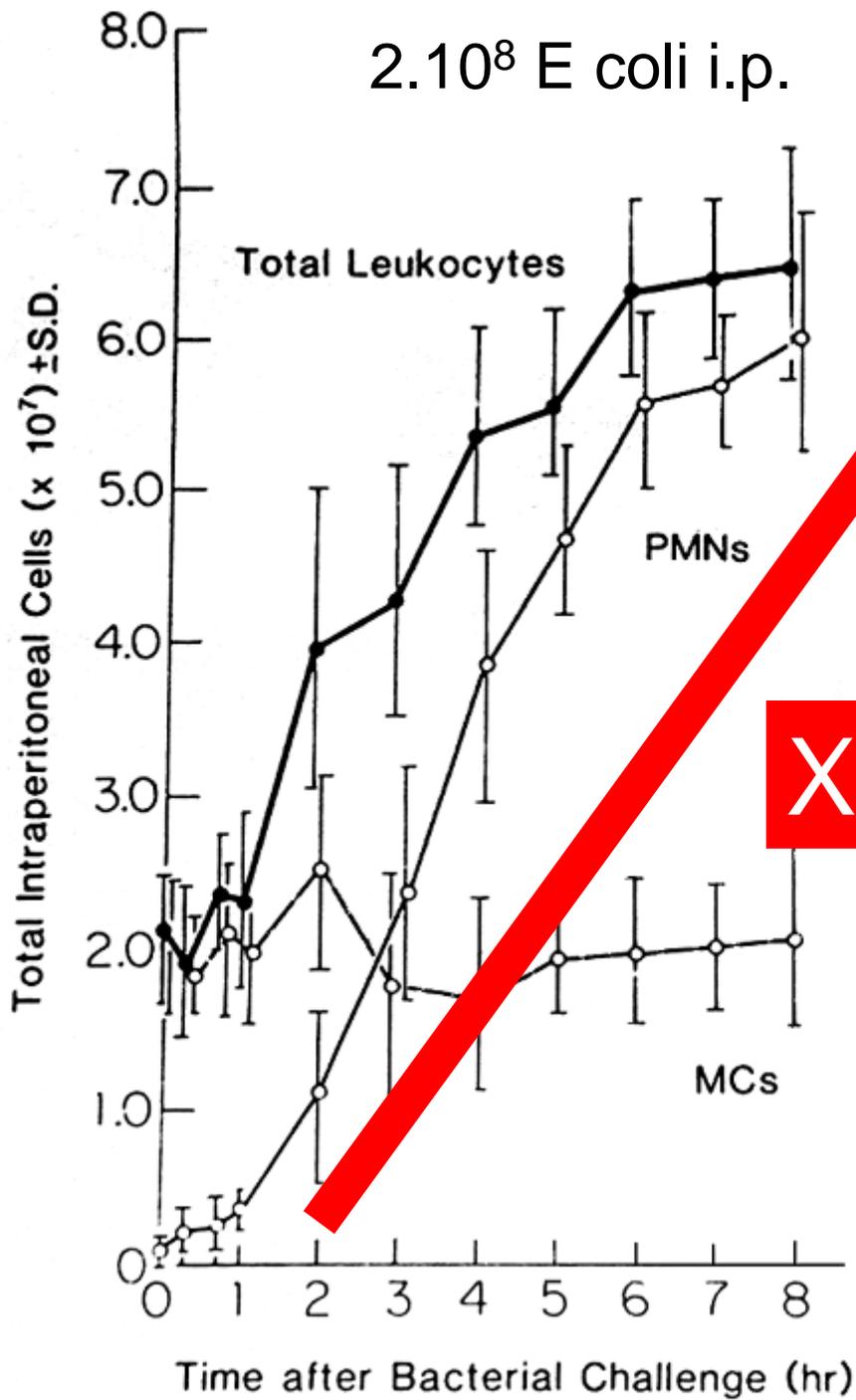
Phagocytes

12 heures plus tard...

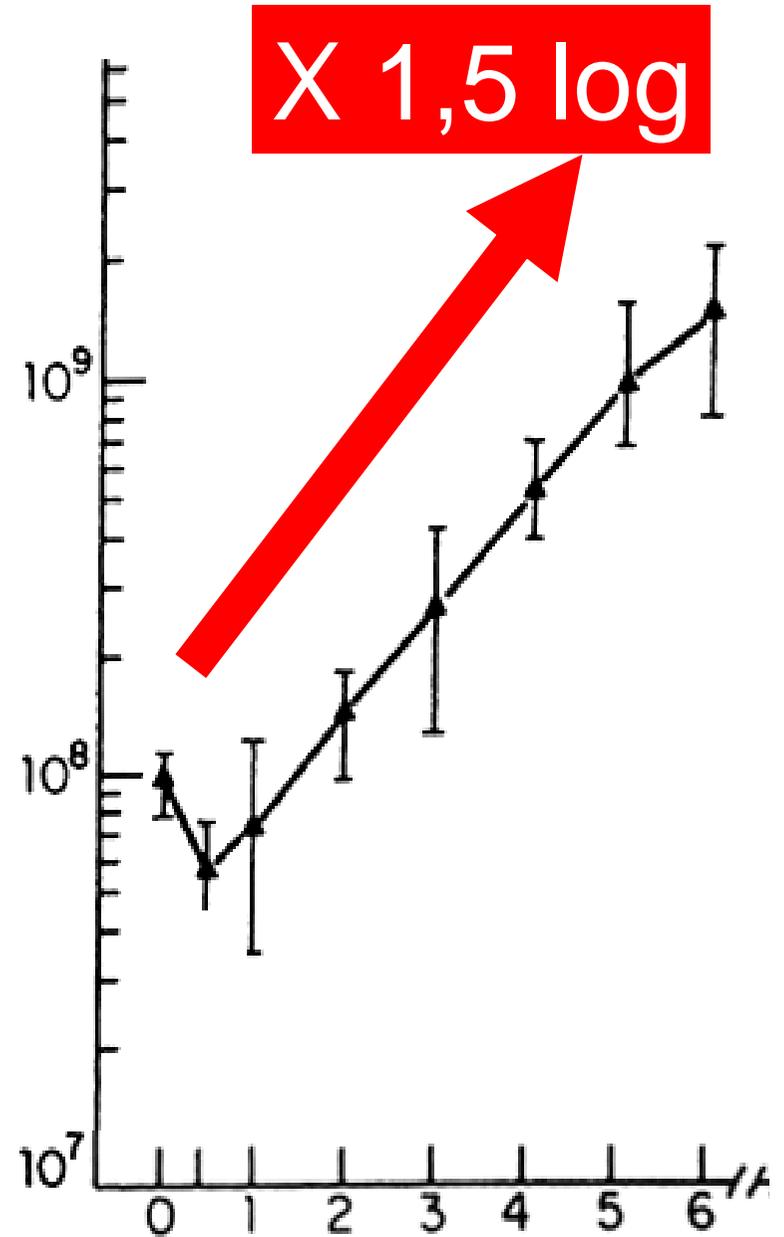


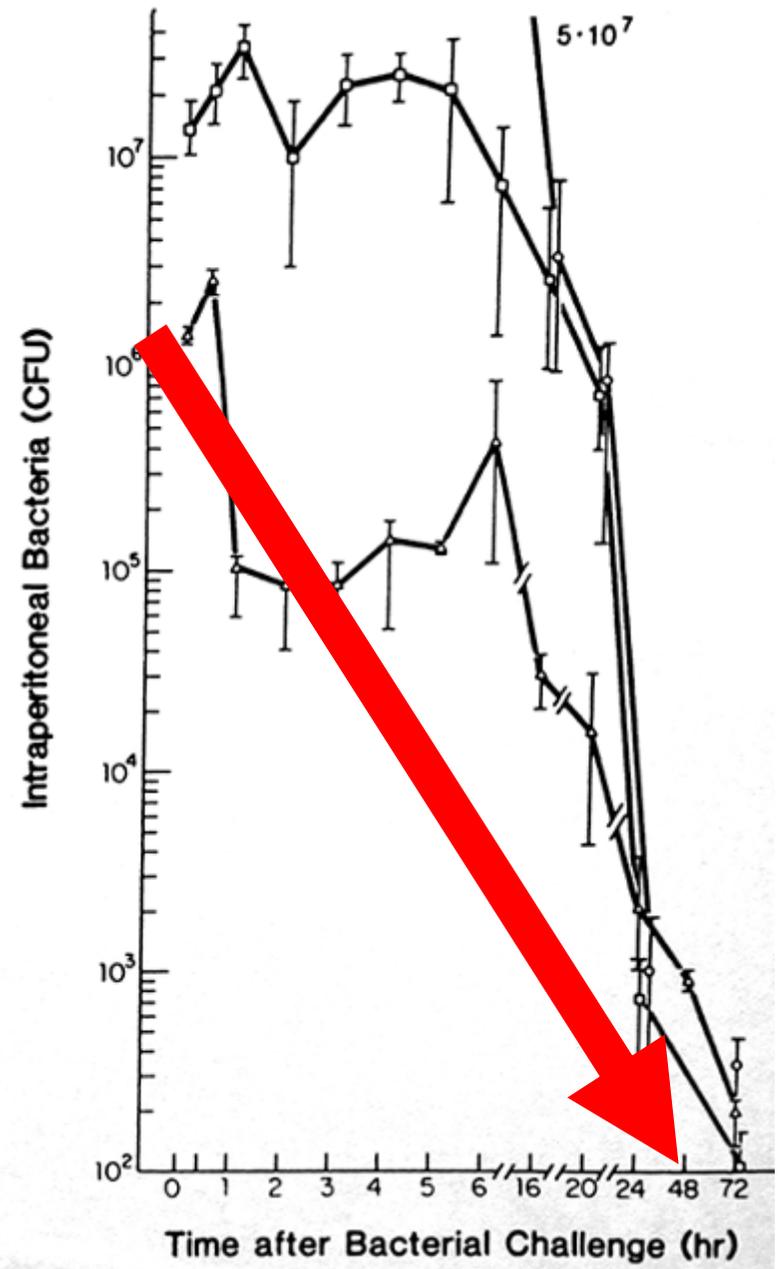
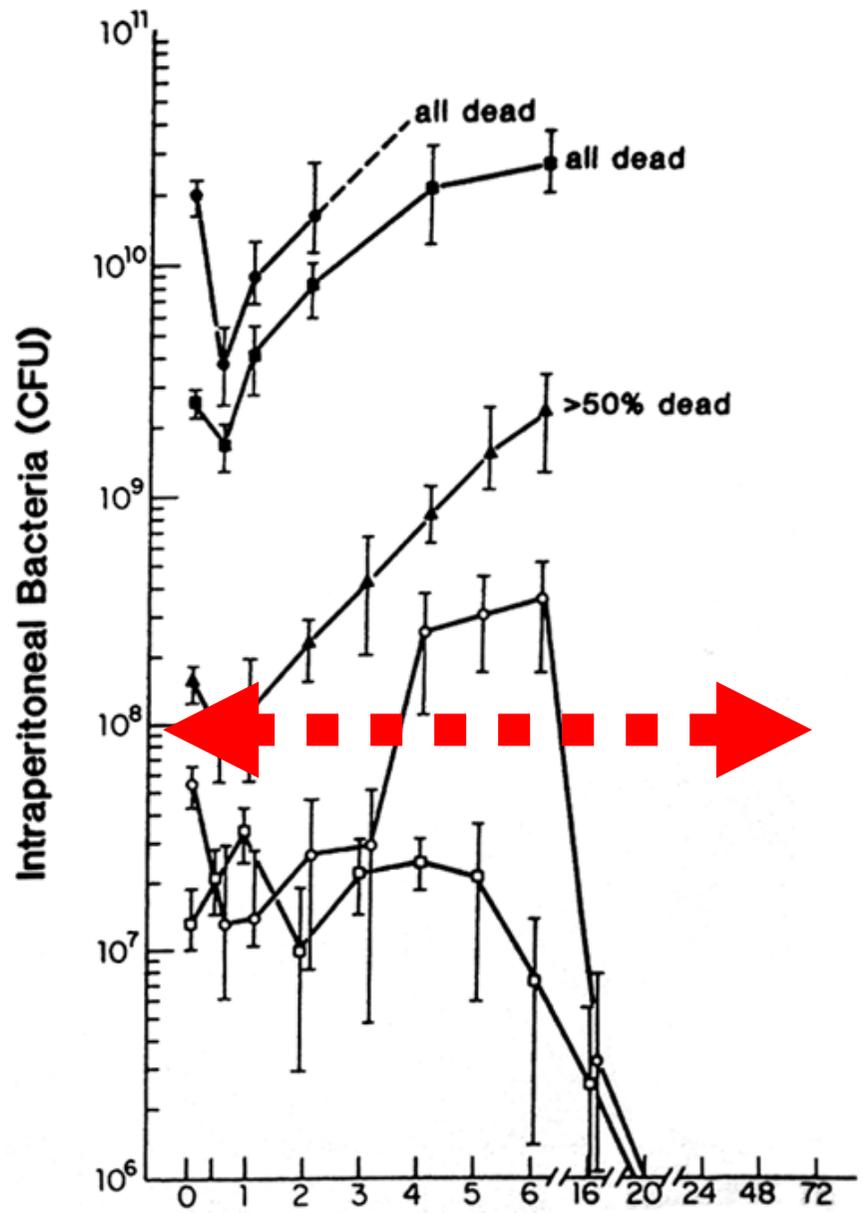
Phagocytes

Bactéries



Intrapertitoneal Bacteria (CFU)





Dunn et al. Infect immun 1985

- Drainage lymphatique  
limite les concentrations bactériennes péritonéales
- Mouvements diaphragmatique  
migration des épanchements vers les régions sous phréniques
- Gravité  
localisation dans les zones déclives pelvis et paracolique
- Epiploon  
limitation du processus infectieux  
colmatage d'une brèche ou d'une région inflammatoire  
adhérences et exsudats fibrineux

# Bile et sang

---

Injection IP	Mortalité (%)	Délai survie (h)
Sang total	20	17
Hémoglobine	80	14
Bile	87	13
Sang et bile	93	11

---

# Place des modèles dans la connaissance des infections intra-abdominales

- Dissémination à partir de l'abdomen
- Diffusion systémique
- Faillite des systèmes de défense
- **Synergie bactérienne**
- Principes thérapeutiques

Cocci à Gram positif

Streptocoques  
Entérocoques  
Staphylocoques

Bacilles à Gram négatif

Entérobactéries  
E coli, Klebsiella, Enterobacter  
BGN non fermentants  
Pseudomonas, Acinetobacter

Anaérobies

Cocci  
Streptocoques, Peptostrepto  
Bacilles  
Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium

Anaérobies

Entérobactéries

Cocci à G +

Estomac

$10^1-10^3$

-/+

-/+

++

Jéjunum

$10^4$

+

+

+

Iléon

$10^6$

+ / +++

+ / +++

+ / +++

Colon

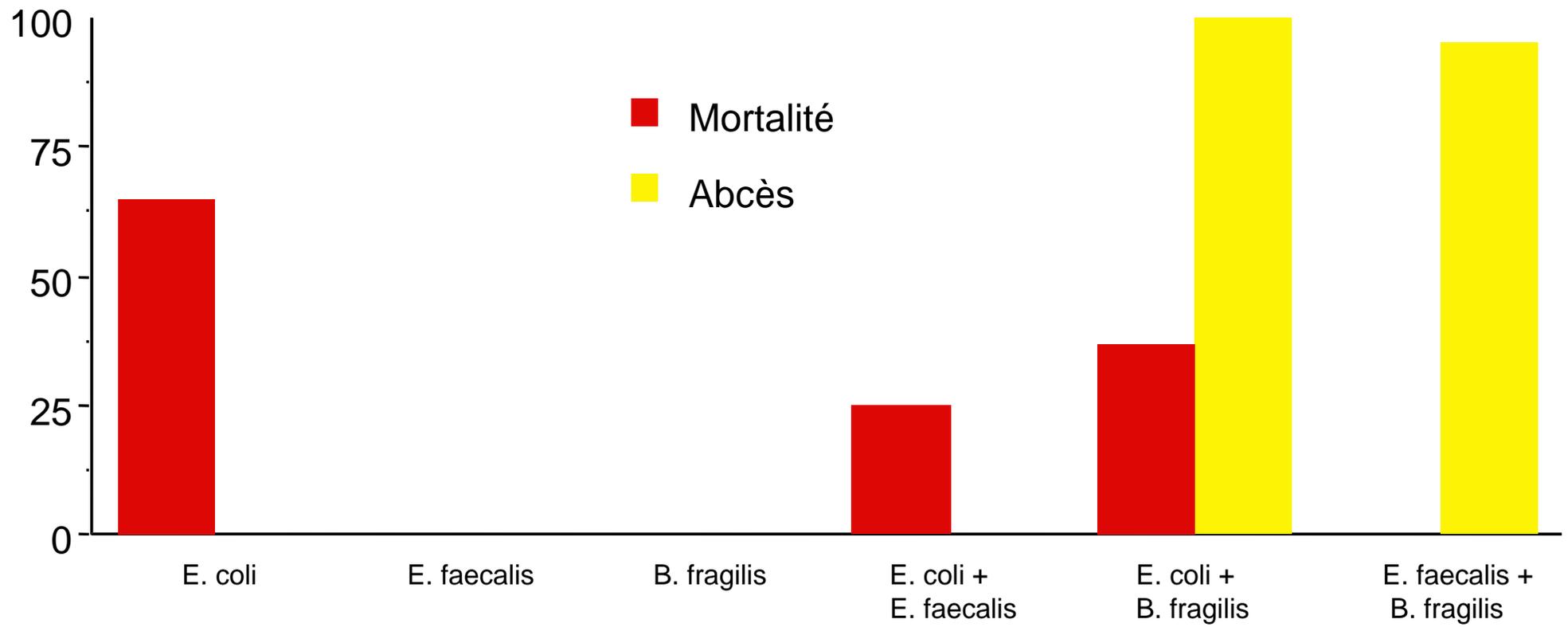
$10^9-10^{11}$

++++

+++

++

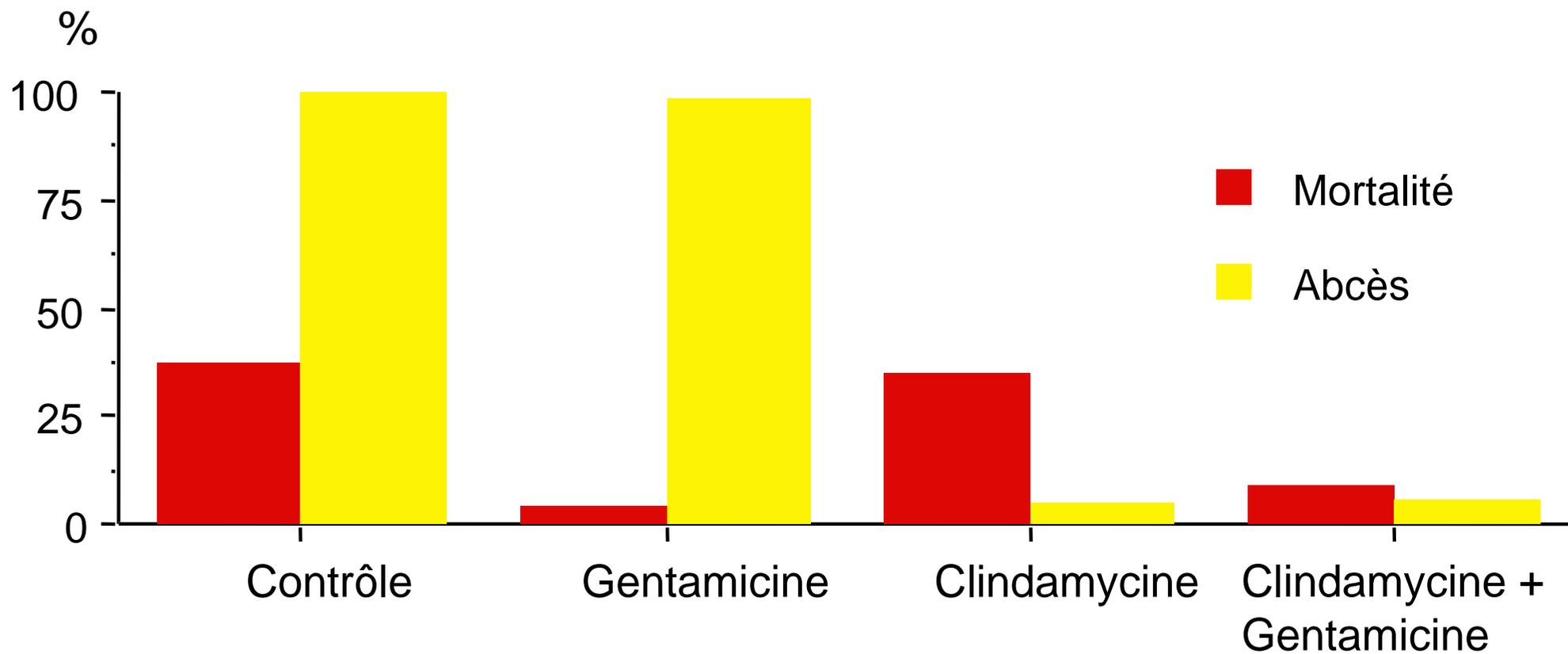
% observé



*Onderdonk Infect Immun 1976*

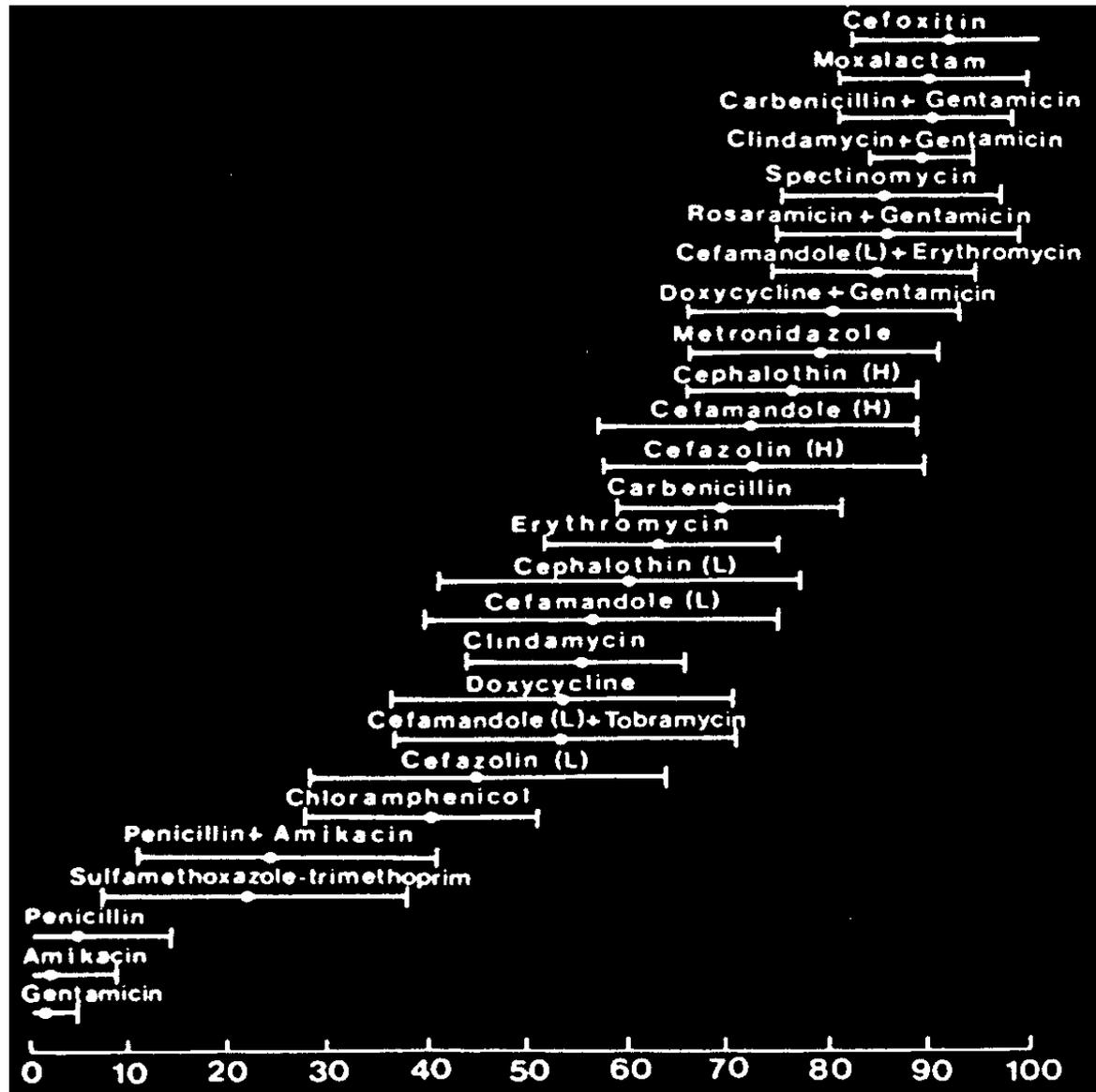
# Place des modèles dans la connaissance des infections intra-abdominales

- Dissémination à partir de l'abdomen
- Diffusion systémique
- Faillite des systèmes de défense
- Synergie bactérienne
- **Principes thérapeutiques**



*Weinstein JID 1975*

Effet anti entérobactéries



Effet anti entérobactéries & anti anaérobies

% Guérison

# Conclusion

Nombreuses pistes d'investigation

Approches physiopathologiques et thérapeutiques

Résultats à interpréter selon les espèces

Validité des observations à confronter à la clinique