



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

ENDOTHELIUM, MICROCIRCULATION ET CHOC SEPTIQUE

François Fourrier
Réanimation polyvalente
CHRU de Lille
Université de Lille 2



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Fourrier François
Fonction endothéliale, microcirculation et choc septique

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Le choc septique est une
« endothéliopathie »

La preuve....

Il a fallu 40 ans pour comprendre...



1975 : Femme – 25 ans
Septicémie à *S. aureus*
Décédée : J21 (aspergillose)



2013 : homme – 55 ans
Accès pernicieux palustre
Décédé J21 (aspergillose)

De l'éruption fébrile à la nécrose ischémique

- Mr B. Admission le 20/10/2013 02h
- 60 ans - Aucun antécédent
- Fièvre à 39° - malaise – Urgences
- Conscience et TA normales
- Erythème diffus
- Bilan de débrouillage
 - CRP: 4 GB : 2200 Coag « normale »
- Diagnostic : éruption fébrile...

Une éruption fébrile ?

● Mr B. Admission le 20/10/2013



18 heures plus tard...



IRA anurique à H12
Défaillance cardiaque à H24



Antibiothérapie débutée à H+8
PCR et HC + méningocoque B

24 heures après l'admission



Avril 2014 : après 6 mois de rééducation



Trois caractéristiques essentielles de la microcirculation au cours du choc septique

- La précocité
- L'hétérogénéité
- La réversibilité

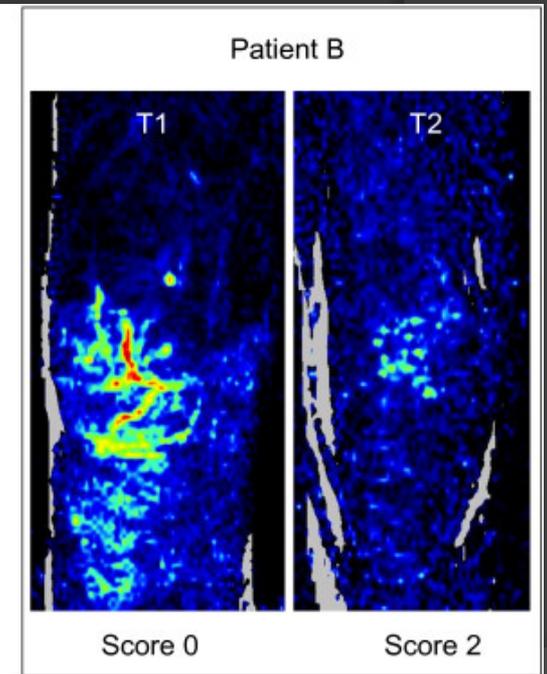
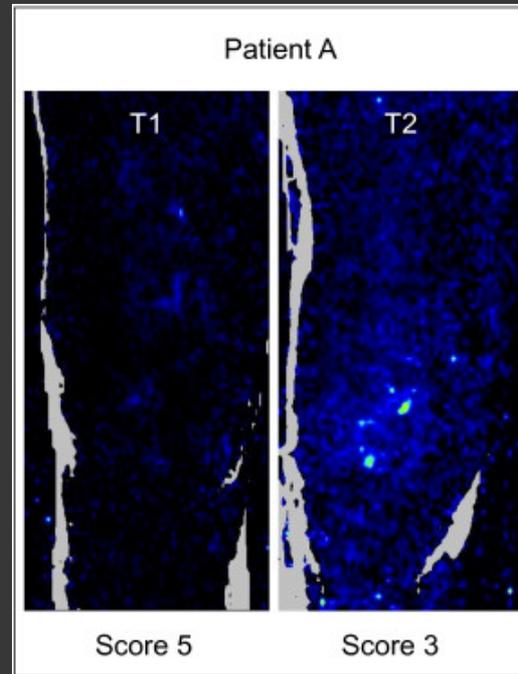
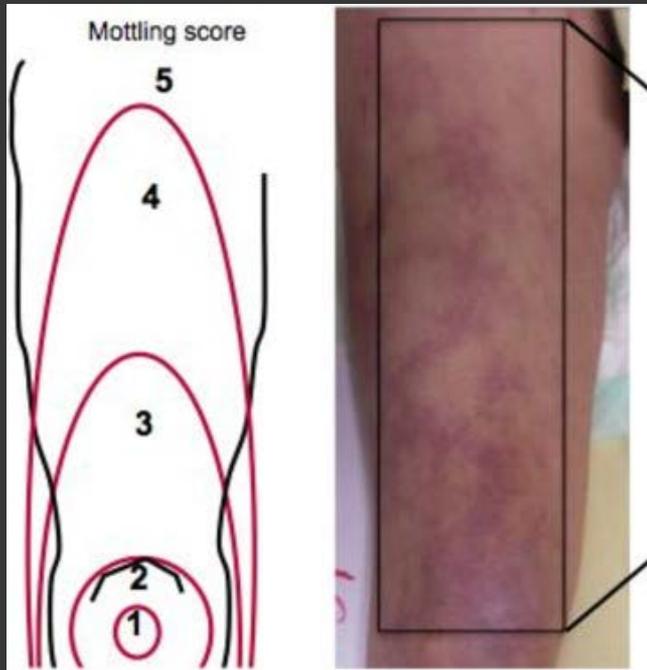
Des preuves ?

- ⦿ Temps de recirculation clinique
- ⦿ Surfaces perfusées Laser-Döppler
- ⦿ Densité capillaire
- ⦿ Saturation tissulaire en oxygène

L'atteinte microcirculatoire n'est pas homogène



Marbrures et pronostic

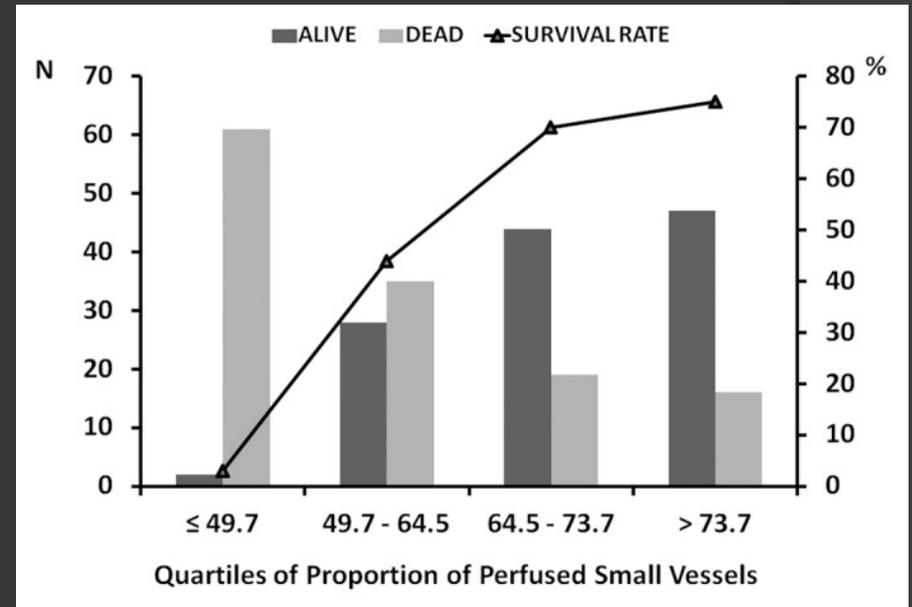
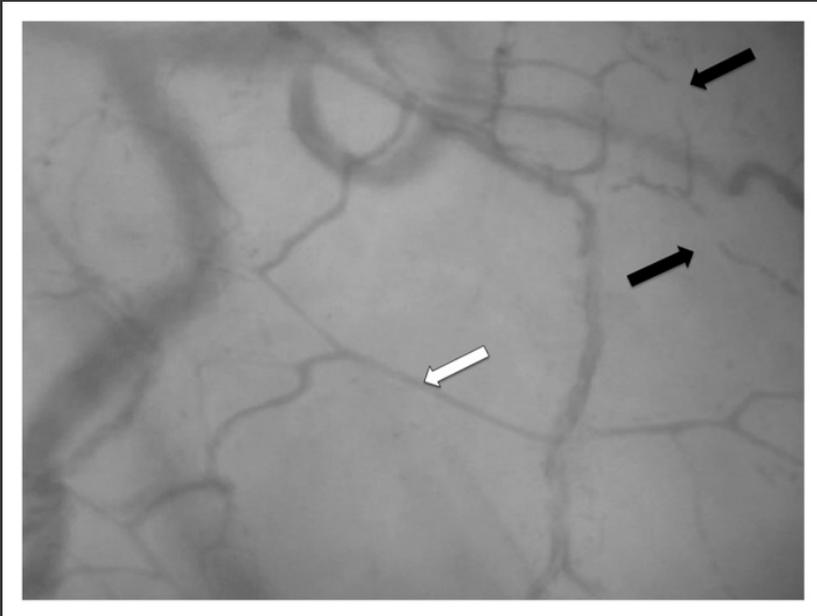


L'inhomogénéité microvasculaire



Vidéomicroscopie sublinguale

Vidéo-microscopie sub-linguale



Atteinte microcirculatoire et réponse à l'ischémie



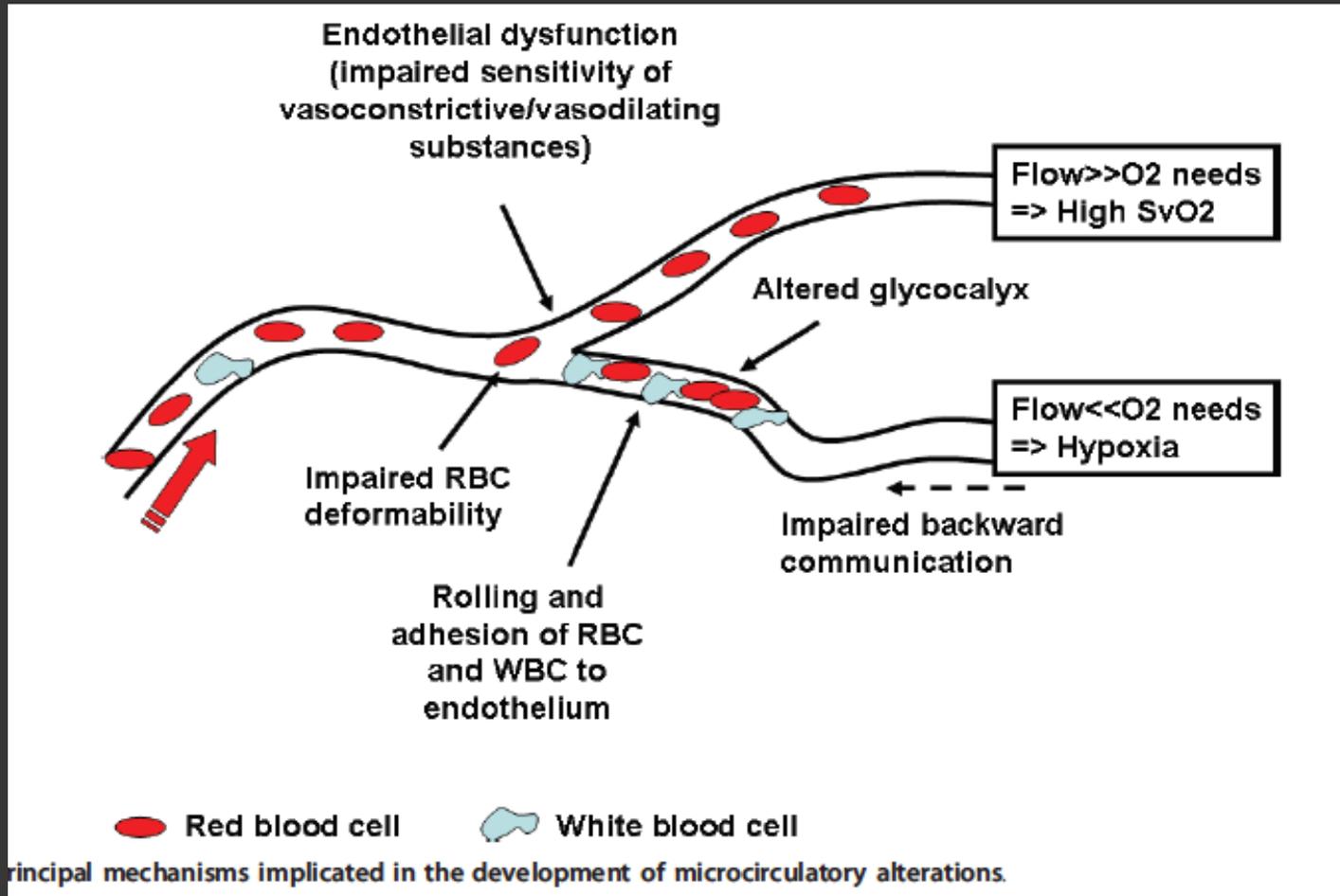
Physiopathologie

- Des relations perverses entre la défense innée, l'endothélium et la microcirculation: la Netose...

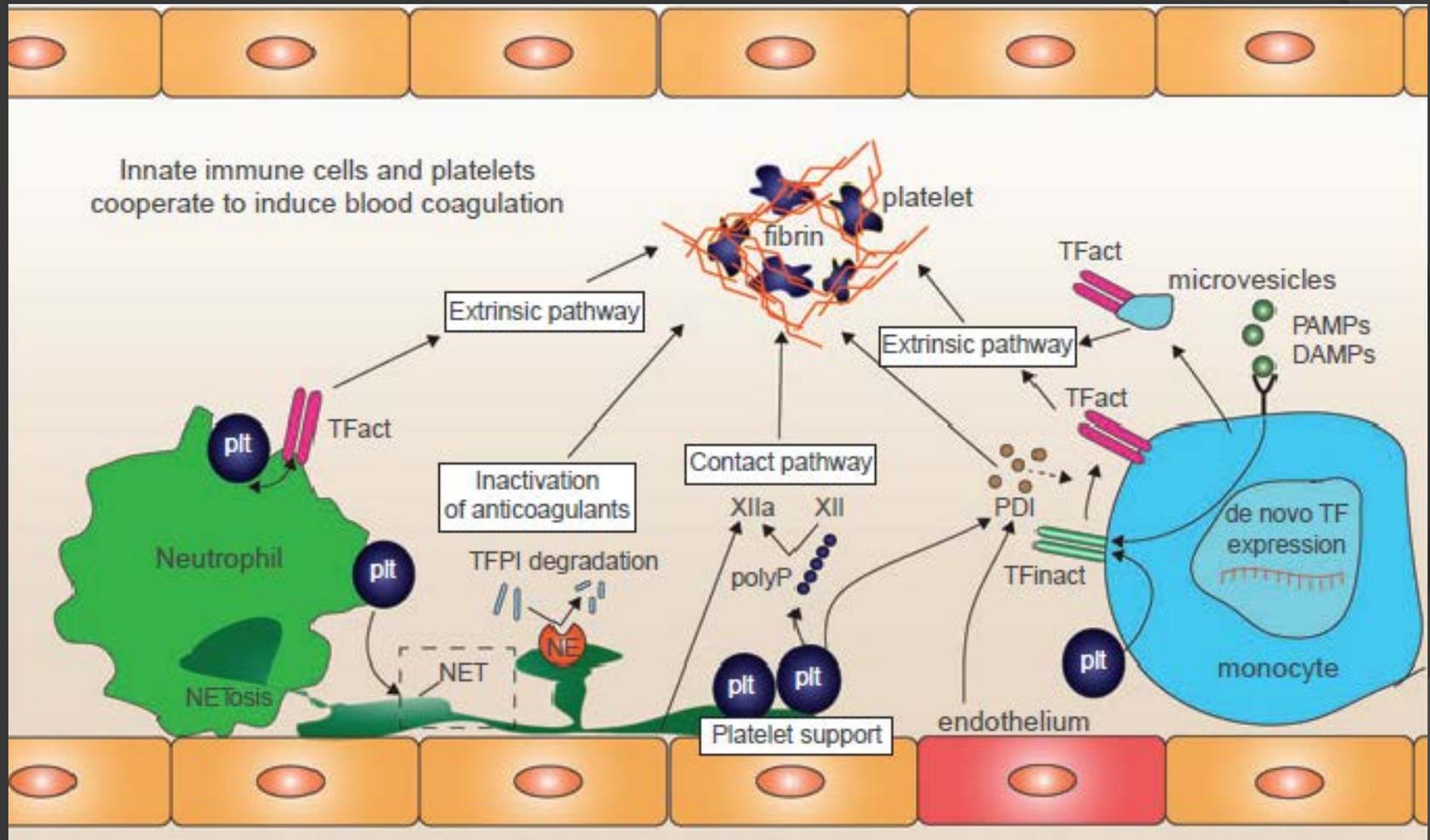
Trois acteurs essentiels de la perfusion capillaire

- ⦿ L'endothélium
- ⦿ Les cellules circulantes :
rouges, plaquettes et neutrophiles
- ⦿ Les facteurs de coagulation

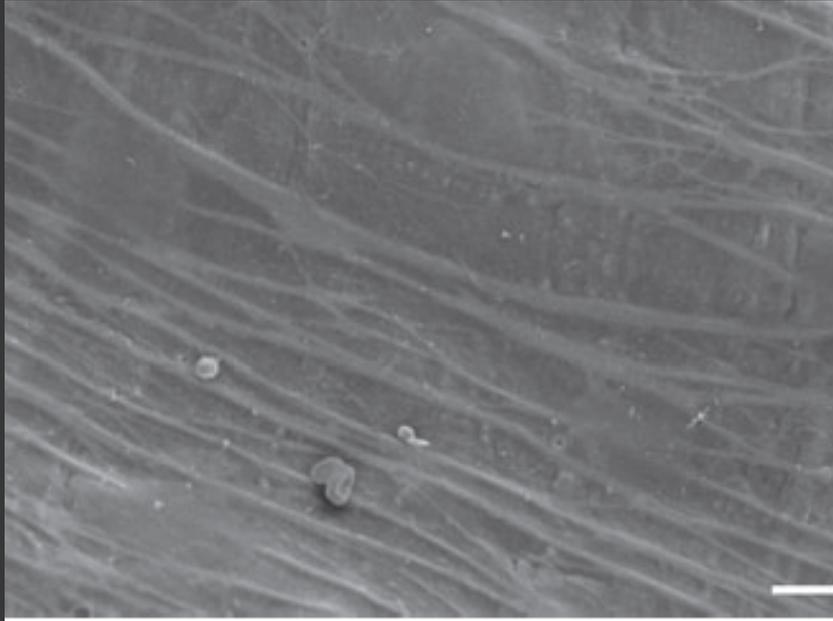
Mécanismes de l'atteinte microcirculatoire



Un peu de neuf.... la « NETose »

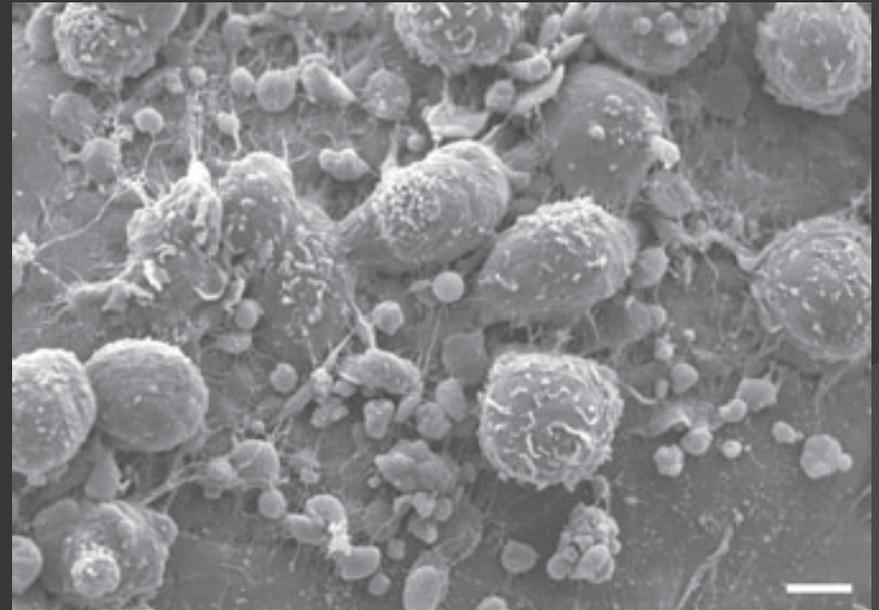


Sepsis, réduction des flux, leucocytes et Neutrophil Extracellular Traps

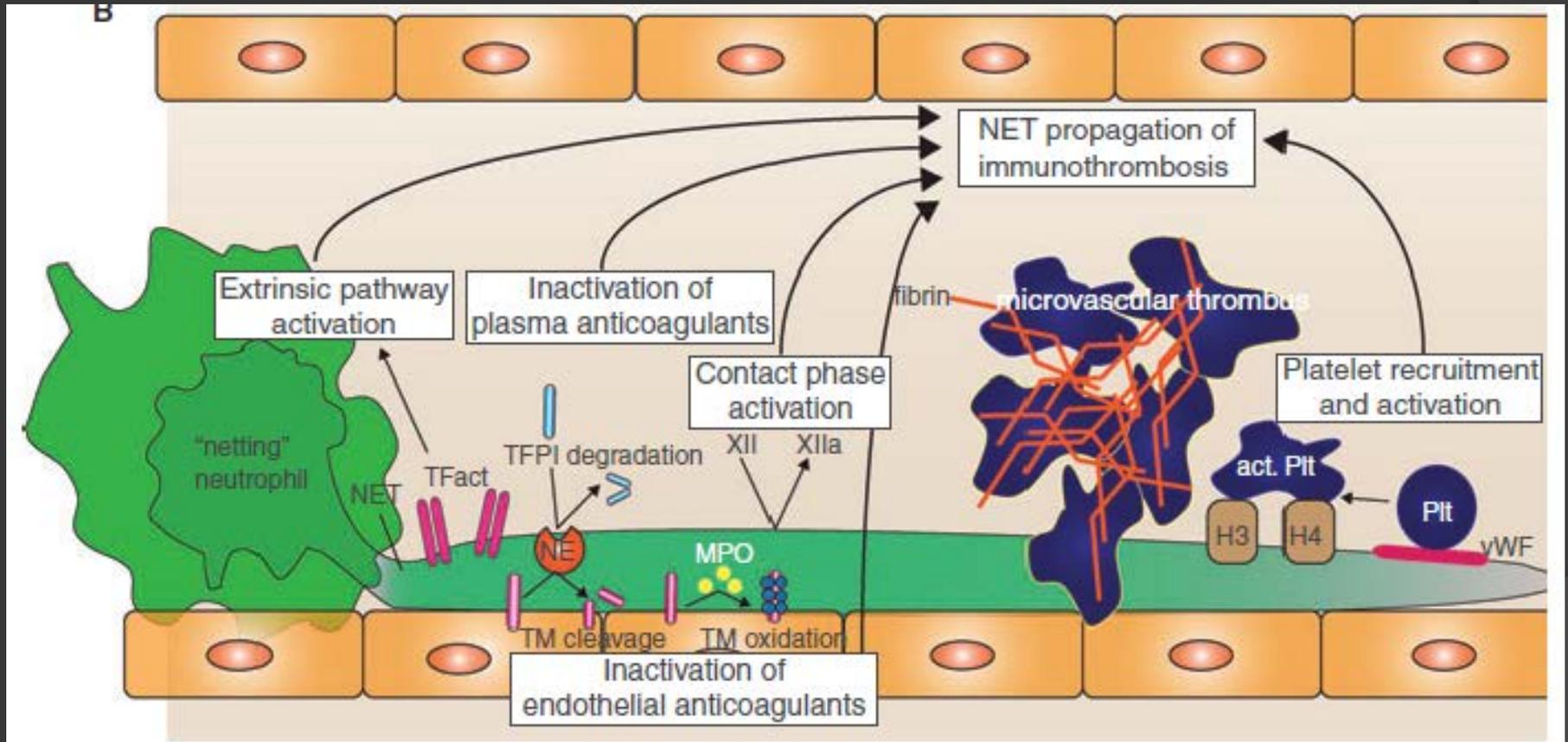


Avant réduction du flux

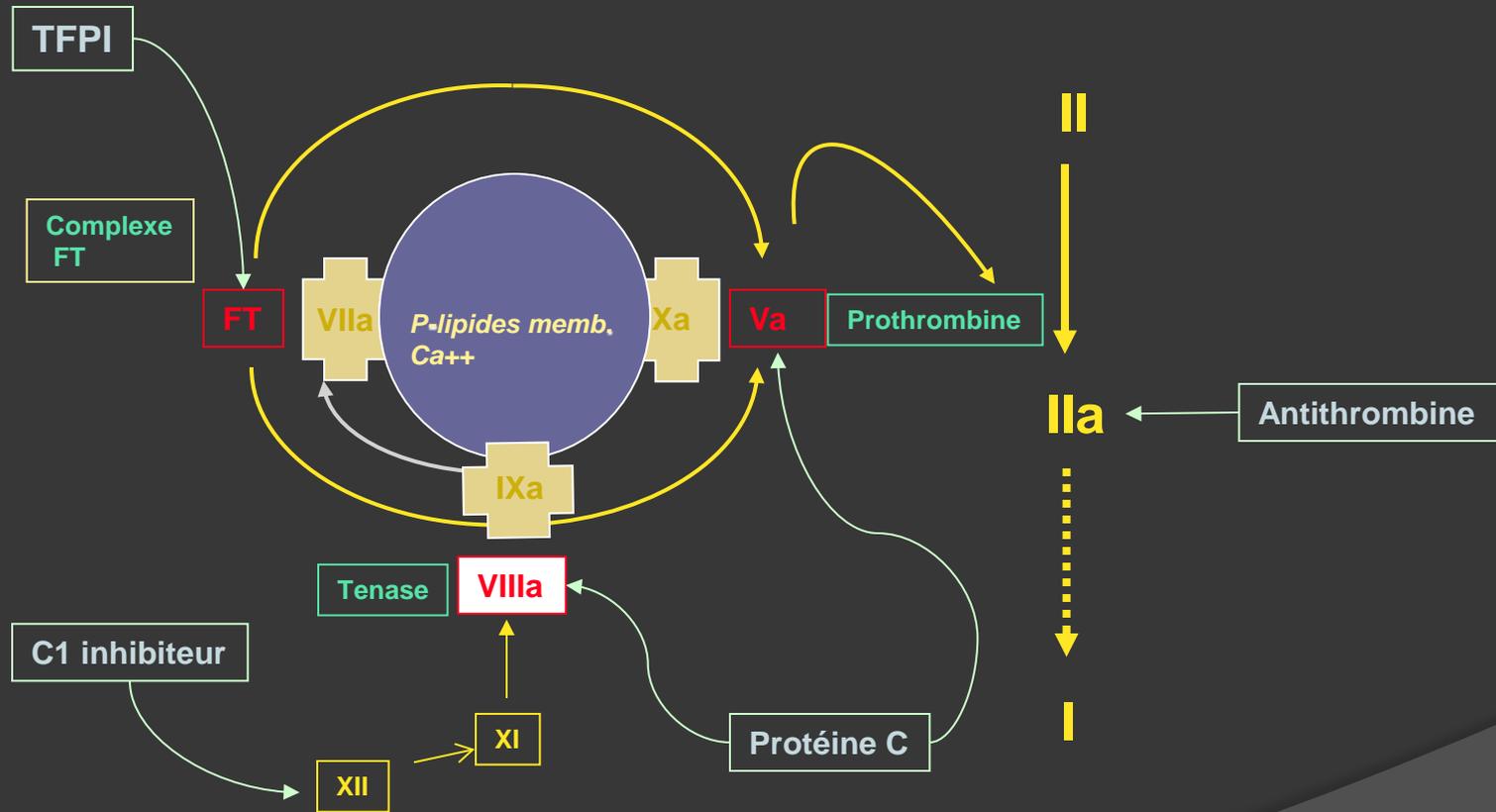
Thrombose NP – NET



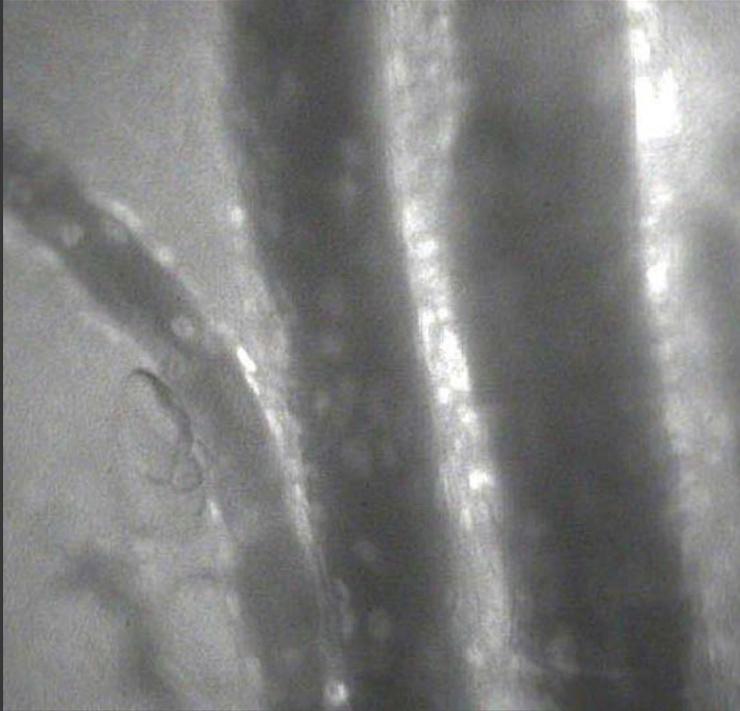
« NETose » ou immuno-thrombose



La coagulation est intimement liée à l'endothéliopathie



Neutrophiles, plaquettes et microcirculation

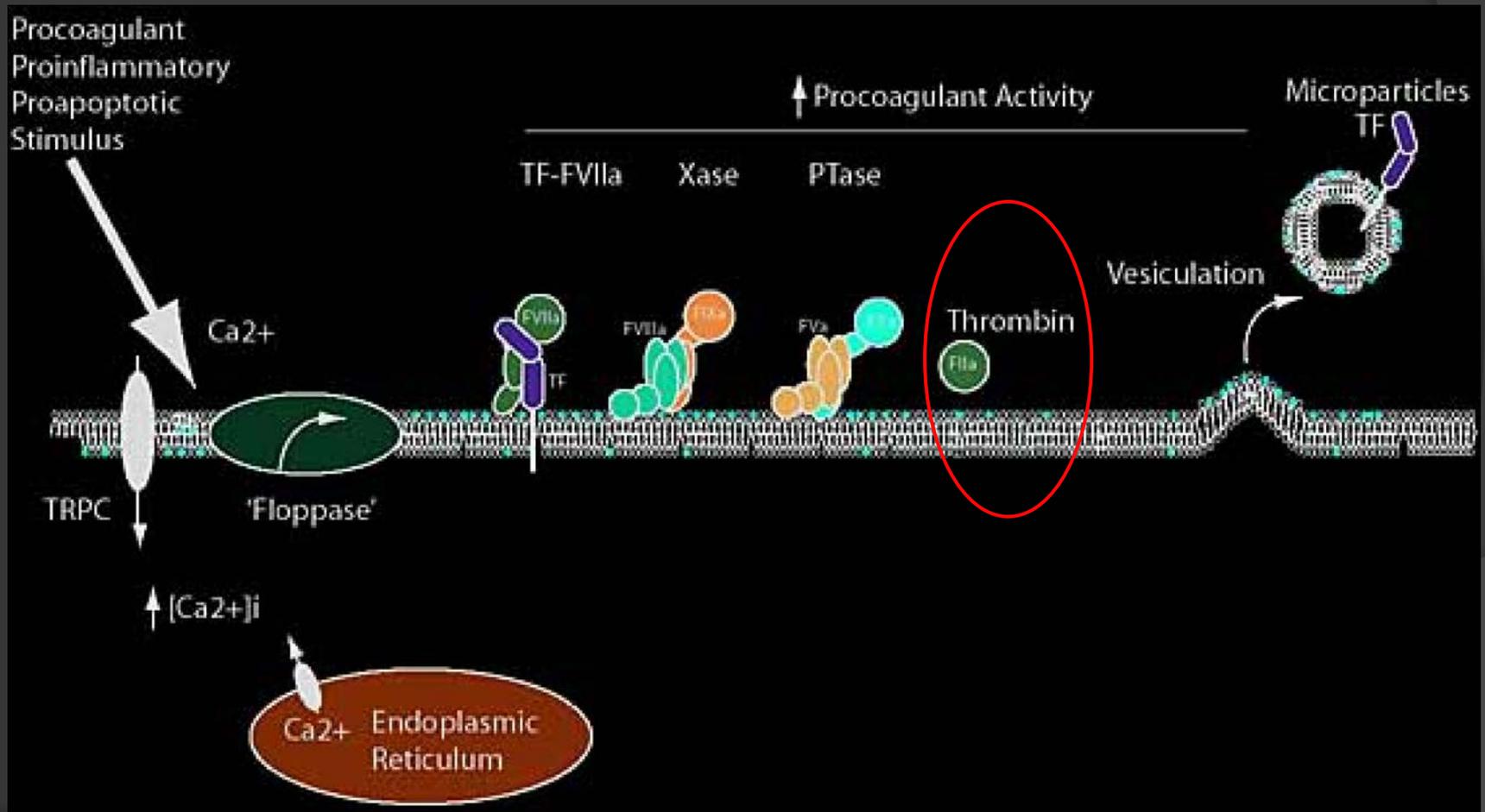


injection d' endotoxine chez le rat

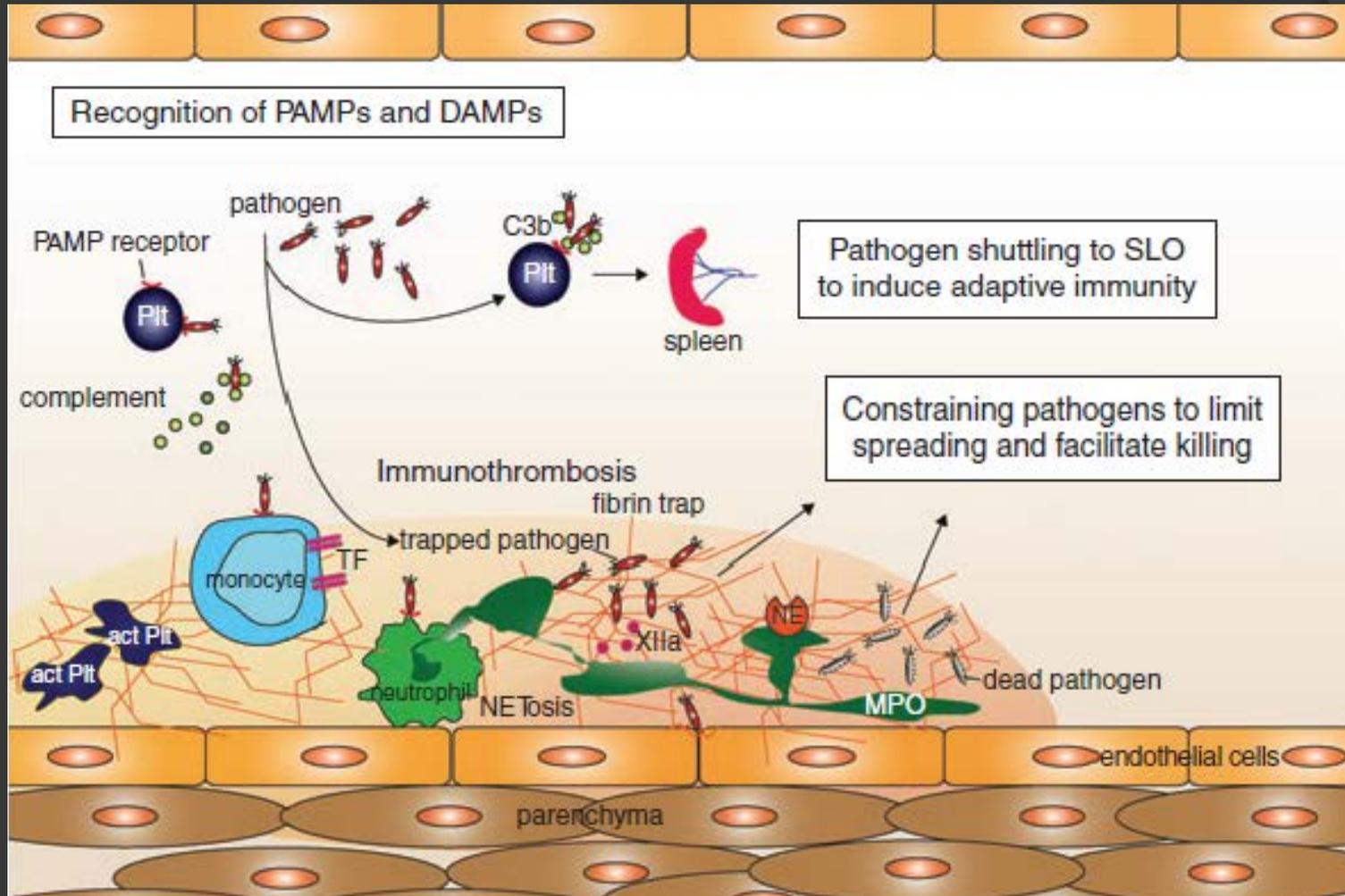
Marquage leucocytes par acridine-orange - Marquage plaquettes par liposomes PEGylés

Cliché S. Mordon INSERM EA 2689 Université Lille 2

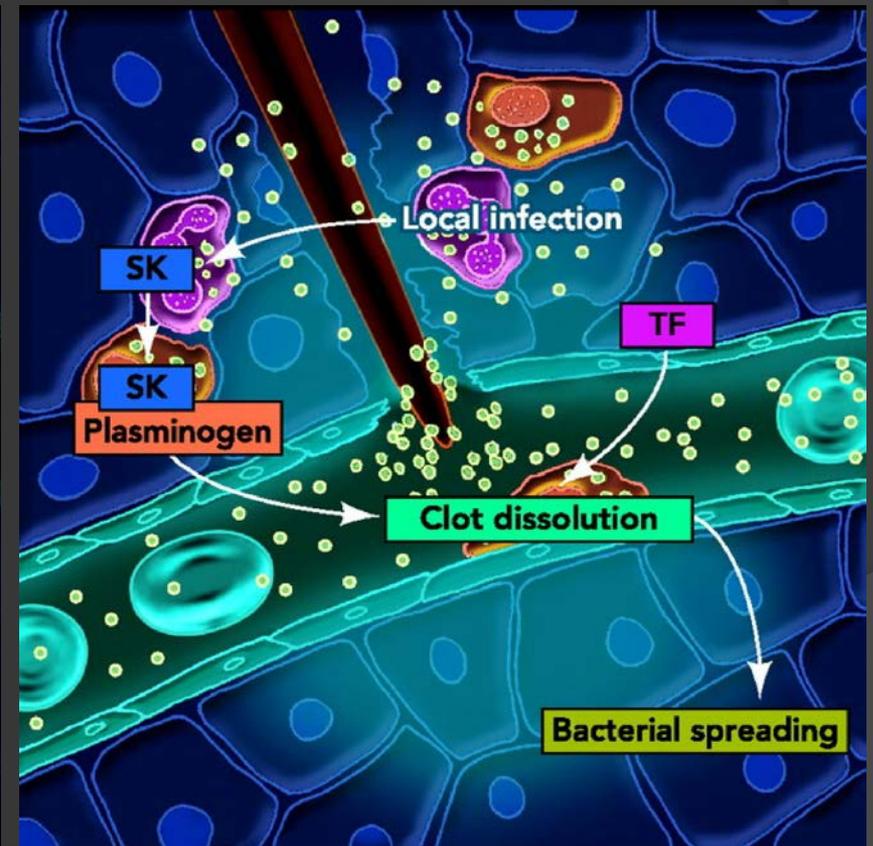
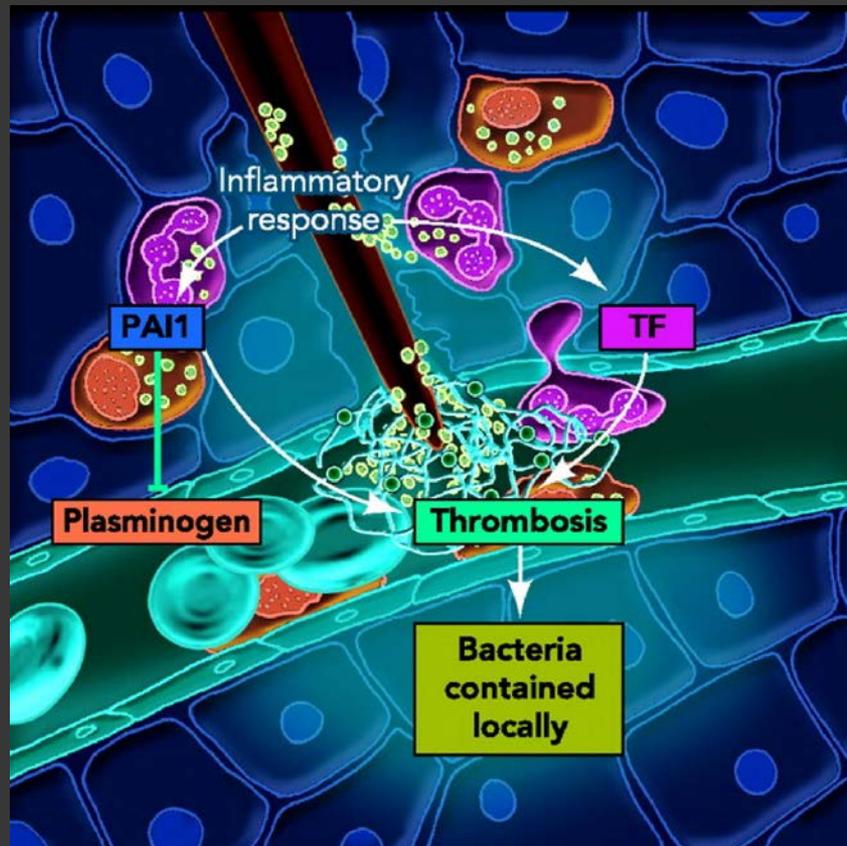
Flip-flop : la dissémination est assurée par la micro-particulation, et déclenchée par la thrombine



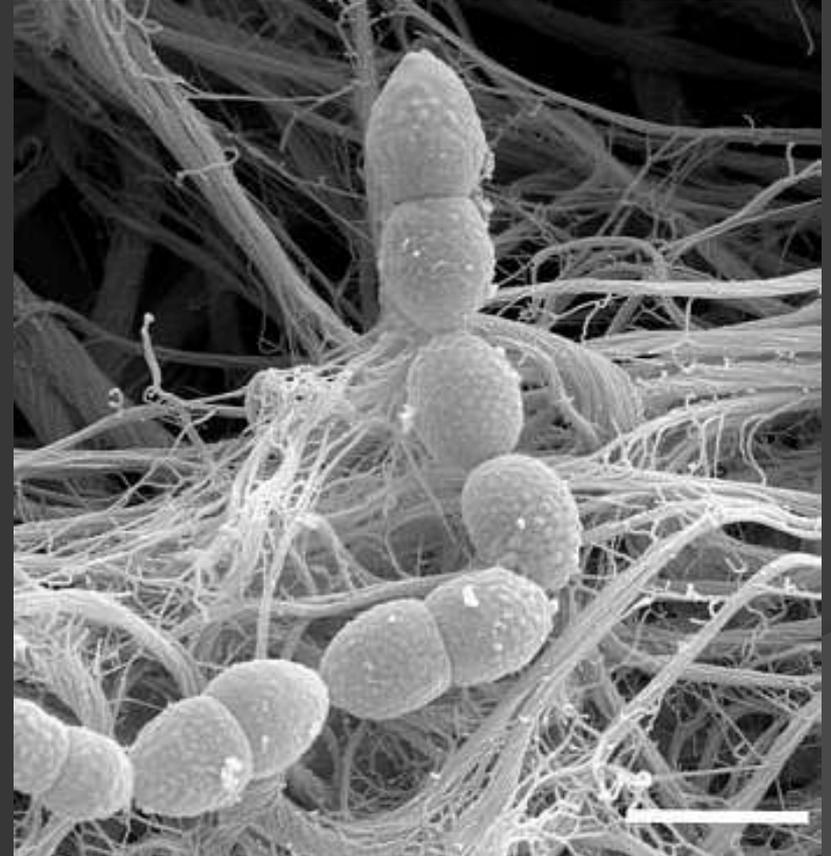
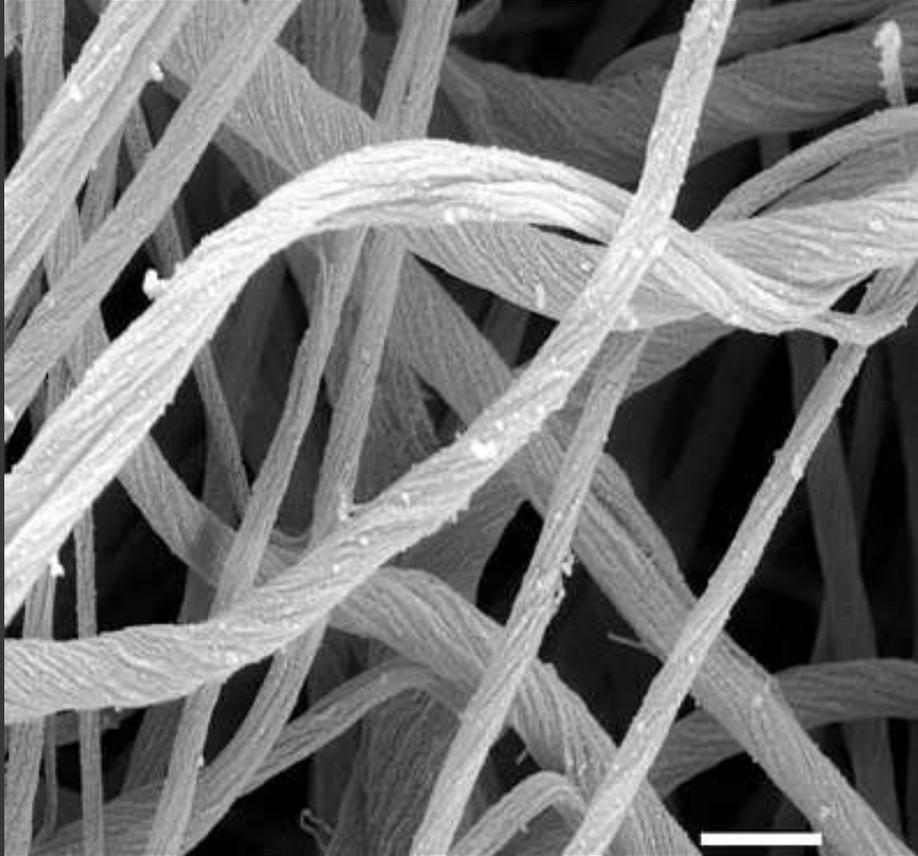
Ainsi la coagulation participe à la défense antibactérienne innée



Ainsi pour limiter la dissémination bactérienne Il faut coaguler et ne pas lyser trop tôt



Le Streptocoque détruit la fibrine



La fibrinolyse bactérienne

Plasminogène activateurs

- ⊙ ***Strept A, C, G*** : Strep.kinase
- ⊙ ***S.aureus*** : Staph.kinase
- ⊙ ***Strept. agalact*** : Pau A/B
- ⊙ ***Y. pestis*** : Pla ; C3deg
- ⊙ ***E. coli*** : OmpT
- ⊙ ***Salmonella*** : PgtE

Plasminogène récepteurs

- ⊙ ***Strept.*** : DH/PIr: u-PA/t-PA
- ⊙ ***S. pneu*** : Enolase: u-PA/ t-PA
- ⊙ ***S. pyogenes*** : PAM: Plg
- ⊙ ***Borrelia*** : OspA : cofact. Plg
- ⊙ ***Helicob*** : HP-NAP : fibrine

Subversion - Captation - Détournement

Ainsi

- ⦿ **L'endothélium est le support de la perfusion capillaire et de la défense antibactérienne innée**
- ⦿ **La perfusion est altérée par les modifications rhéologiques, la résistance aux médiateurs vasoactifs**
- ⦿ **L'altération de la microcirculation induit l'hypoxie tissulaire**

Ainsi

- ⦿ **Les neutrophiles déclenchent la coagulation et limitent la dissémination bactérienne**
- ⦿ **La membrane endothéliale subit des modifications structurelles qui permettent:**
 - La micro-particulation métastatique
 - Le contingentement de l'infection et la lyse bactérienne
- ⦿ **Les anticoagulants endothéliaux limitent la coagulation et protègent de l'altération du glycocalyx endothélial**

Des traitements ?

Traitement du contenu

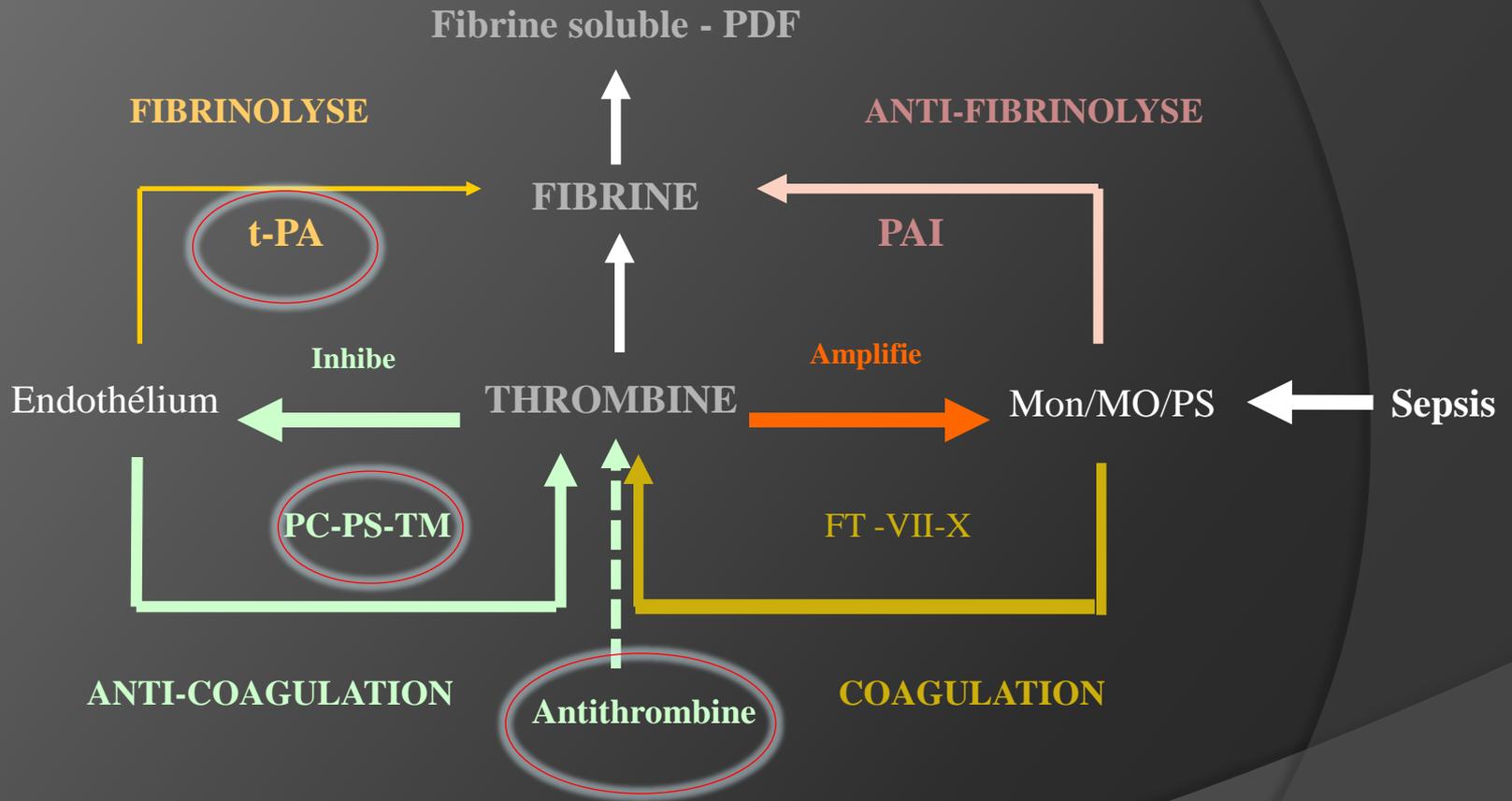
- ⊙ Remplissage volémique
 - Précoce
 - Limité
- ⊙ Tranfusion erythrocytaire
 - Secondaire
 - Limitée

Traitement de l'immunothrombose

Anticoagulants à effet endothélial

- Antithrombine
- Protéine C
- Thrombomoduline

ANTICOAGULANTS A TROPISME ENDOTHELIAL



Traitements vasoactifs

- Dérivés nitrés
- Acétylcholine
- Inhibiteur de l'ECA
- Modulateurs de la NO synthase-i
 - Vitamine C
 - Tetrahydrobioptérine (BH4)

Conclusion

Nous n'avons pas beaucoup progressé...

◎ **Il faut absolument**

- **un diagnostic ultra-précoce**
 - pour une antibiothérapie horaire
 - pour un remplissage volémique initial
- **Une évaluation des perturbations circulatoires**

◎ **Il nous manque (hélas !) un traitement efficace des troubles vasomoteurs et microcirculatoires.**