

# A PROPOS DES RELATIONS ENTRE INFLAMMATION ET STRESS

J. DAMAS (1), P. DAMAS (2)

**RÉSUMÉ :** Face à une lésion tissulaire, l'organisme déclenche trois types de réactions : l'inflammation, les phénomènes de la phase aiguë et le stress. Ces réactions forment en quelque sorte trois lignes de défense graduées contre l'agression. Cependant le stress peut être induit en l'absence de toute réaction inflammatoire. Comme les répercussions de ces processus sont souvent confondues, il nous a paru nécessaire de rediscuter succinctement les caractéristiques de ces réponses, les liens qui les unissent et les aspects qui les séparent.

La lecture de la littérature médicale montre qu'il existe à l'heure actuelle une grande confusion entre les deux entités physiopathologiques que sont l'inflammation et le stress car ces deux réponses peuvent être reliées l'une à l'autre par l'intervention des mêmes médiateurs endogènes. Aussi nous a-t-il paru intéressant de rediscuter succinctement les notions de base concernant inflammation et stress, les liens qui les unissent, les conditions qui les séparent et leurs conséquences.

## L'INFLAMMATION

La réaction inflammatoire est actuellement considérée comme une réaction non spécifique de défense de l'organisme contre une lésion tissulaire quelle qu'en soit l'origine bactérienne, virale, parasitaire, thermique, mécanique, etc. Depuis Celsus, elle est reconnue par 4 signes caractéristiques : la rougeur, la chaleur, la douleur et la tumeur. Ces différents signes indiquent que la réaction inflammatoire est avant tout une *réponse locale* apparaissant au niveau du ou des tissus lésés.

C'est d'ailleurs le tissu lésé qui construit cette réaction inflammatoire. La rougeur et la chaleur dépendent en effet d'une vasodilatation locale : les vaisseaux sont dilatés, engorgés de sang rouge, en provenance du noyau corporel, qui vient réchauffer le tissu. La chaleur est locale, ce n'est pas la fièvre, comme l'écrivent certains biochimistes. La douleur est engendrée par la présence de facteurs algogènes dans l'exsudat et par les tiraillements des terminaisons nociceptives par le liquide d'œdème qui remplit les espaces interstitiels. La tumeur est le résultat d'une extravasation de plasma. Celle-ci provient, comme nous l'avons discuté précédemment (7), en pre-

(1) Chargé de cours, Physiologie humaine normale et pathologique.

(2) Chef de Service des Soins intensifs généraux, Anesthésiologie, CHU.

## INFLAMMATION AND STRESS

**SUMMARY :** In the face of the tissue injury, the human organism builds three kinds of responses : inflammation, acute phase phenomena and stress. These responses correspond to three lines of a gradual defense against aggressive stimuli. However, the stress can be induced in the absence of any kind of inflammation. As the effects of these responses are often confounded, we think it was useful to recall the main repercussions of these responses, the links between them and the aspects which separate them.

**KEYWORDS :** *Inflammation - Stress - Fever - Acute phase reactions*

mier lieu de l'accroissement de la pression hémodynamique intracapillaire et de la surface d'échange suite à la vasodilatation. En deuxième lieu, elle dépend d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des capillaires suite à la contraction des cellules endothéliales. Cette perméabilité accrue permet le passage des protéines surtout de faible poids moléculaire vers les espaces tissulaires et donc, la baisse du coefficient de réflexion des protéines et l'accroissement de la pression oncotique du liquide interstitiel. En troisième lieu, la dissociation du lien entre fibroblastes et fibres de collagène permet au tissu de s'ouvrir pour accueillir l'exsudat dont la formation est ainsi facilitée par une baisse transitoire de la pression hydrostatique du liquide interstitiel.

Ces modifications sont engendrées par l'apparition des médiateurs de la réaction inflammatoire parfois appelés les autacoïdes. Comme le montre le tableau I, ceux-ci sont très nombreux. Ils proviennent principalement du plasma, complément, système des kinines, facteurs de la coagulation, ou des cellules résidentes, fibroblastes, cellules endothéliales et mastocytes, ou des leucocytes polynucléaires et macrophages qui ont migré dans le foyer réactionnel ou encore des plaquettes sanguines. Si la liste des médiateurs de l'inflammation est relativement longue, cela ne veut pas dire que tous participent à toutes les réactions inflammatoires. Expérimentalement, on peut montrer que selon le type d'irritant ou

TABLEAU I. PRINCIPAUX MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION.

Histamine, 5-hydroxytryptamine  
Complément, Système des kinines, Thrombine, autres facteurs de la coagulation  
Prostaglandines, Prostacycline, Thromboxane A<sub>2</sub>, Leucotriènes, PAF-acether  
NO, radicaux libres  
Facteurs libérés par les terminaisons nociceptives : substance P, CGRP, NO, glutamate, somatostatine, etc.  
Cytokines : IL1, IL6, TNF $\alpha$ , IL10, etc  
Chémokines : IL8, etc.  
Facteurs de croissance

selon le tissu lésé, certains médiateurs jouent un rôle prépondérant par rapport à d'autres. Ces expériences conduites le plus souvent chez l'animal permettent de relier les uns aux autres ces médiateurs et de débrouiller la "soupe" de ces facteurs endogènes. Ces autacoïdes ont plus ou moins directement une action vasodilatatrice et/ou perméabilisante et/ou algogène et/ou chémiotactique. Des liens existent entre eux : l'un libère l'autre qui développe ou renforce l'action du premier, et ainsi de suite. Cette parenté d'actions explique pourquoi les réactions inflammatoires présentent un caractère relativement stéréotypé. Plusieurs de ces facteurs possèdent de plus un pouvoir bactéricide, ce qui est un des éléments démontrant le caractère défensif de la réaction inflammatoire. Mais cette dernière peut également attaquer les structures saines.

Ces dernières années, de nombreuses expériences ont démontré que les cellules ou les structures du tissu lésé voient largement accrue leur capacité à produire des autacoïdes ou à y réagir au cours du déroulement du processus réactionnel. Voici quelques exemples de ces changements. C'est ainsi qu'apparaissent dans le foyer inflammatoire une cyclo-oxygénase-2 et une NO-synthase induite qui vont synthétiser et mettre à la disposition du tissu de beaucoup plus grandes quantités de prostanoïdes et de NO. Des modifications se produisent au sein des neurones. Si, au début de la réaction inflammatoire, on constate une réduction importante du stock de neurotransmetteurs dans des fibres nociceptives amyéliniques ou myélinisées de faible diamètre, on observe par contre un enrichissement en d'autres médiateurs tel le glutamate dont le turn-over est accru, ce qui va faciliter la transmission nerveuse. Au niveau de la corne postérieure homolatérale des segments médullaires correspondant à la lésion; certains neurones de la moelle présentent un enrichissement en récepteurs. Ces deux derniers phénomènes participent à l'établissement de l'hyperalgésie. Dans les tissus normaux, les cellules portent un récepteur B2 activé par la bradykinine. Cette dernière formée à partir des kininogènes n'agit pas très longtemps car elle est rapidement détruite par des kininases dont la plus importante est l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Une de ces kininases, une carboxypeptidase, dégrade la bradykinine par enlèvement de l'arginine terminale en un métabolite normalement peu actif, la des-Arg<sup>9</sup>-bradykinine. Dans plusieurs foyers inflammatoires, on a décrit l'apparition progressive d'un second récepteur aux kinines, le récepteur B1 qui est préférentiellement stimulé par ce métabolite et non par la bradykinine. En cas de

réactions inflammatoires, les tissus deviennent donc plus réactifs aux kinines : la bradykinine stimule le récepteur B2 et est ensuite dégradée mais un de ses métabolites, la des-Arg<sup>9</sup>-bradykinine, poursuit son action par excitation du récepteur B1. Simultanément, de nombreux récepteurs d'adhésion apparaissent sur les cellules endothéliales et les leucocytes stimulés permettant la diapédèse et la migration de ces derniers vers le foyer inflammatoire (15).

Les médiateurs de l'inflammation n'ont pas qu'une activité pro-inflammatoire plus ou moins directe. Plusieurs exercent des effets anti-inflammatoires tendant à limiter l'extension de la lésion. C'est le cas par exemple de la somatostatine libérée par réflexe d'axone, de l'interleukine-10 qui inhibe la formation et la libération d'autres cytokines comme les interleukines 1 et 6 et le TNF $\alpha$  (14). Des récepteurs aux opiacés apparaissent en plus grand nombre sur les terminaisons nociceptives (17). D'ailleurs, plusieurs des facteurs qui participent au développement de ce processus peuvent posséder les deux types d'influence. Par exemple, la PGE<sub>2</sub> est pro-inflammatoire par son pouvoir vasodilatateur et par son action sensibilisante sur les terminaisons nerveuses nociceptives. Mais elle réduit aussi l'activation des leucocytes. Les kininogènes sont les substrats à partir desquels les kinines sont libérées mais ce sont aussi des antiprotéases.

## LES PHÉNOMÈNES DE LA PHASE AIGUË

Certains de ces médiateurs peuvent quitter le foyer inflammatoire et déclencher des effets à distance sur des parenchymes bien particuliers ou sur l'organisme entier. Ces phénomènes dits de la phase aiguë (tableau II) se rencontrent lors de réactions inflammatoires aiguës étendues mais aussi lors d'inflammation chronique et s'expriment plus ou moins fort suivant l'ampleur de la réaction inflammatoire et la nature de l'agent irritant. Ainsi, si la neutrophilie s'observe en cas de brûlures ou d'infections microbiennes, elle n'accompagne pas les infections virales. Cette variabilité indique que chacun des phénomènes de la phase aiguë est régulé indivi-

TABLEAU II. PRINCIPAUX PHÉNOMÈNES DE LA PHASE AIGUË.

Acroissement des protéines de la phase aiguë, du fibrinogène, de la vitesse de sédimentation
Réduction du fer et zinc plasmatiques, Augmentation du cuivre
Augmentation des immunoglobulines
Leucocytose (Neutrophilie), Thrombocytose, Anémie
Protéolyse musculaire, Bilan azoté négatif
Ostéoporose
Lipolyse dans le tissu adipeux, Lipogenèse dans le foie
Cachexie
Fièvre, Somnolence, Anorexie

duellement. Ces phénomènes sont de deux ordres. Certains affectent principalement la composition du sang : c'est la neutrophilie, l'accroissement de la teneur plasmatique en immunoglobulines, la baisse du taux en fer et zinc plasmatiques; c'est l'augmentation de la concentration plasmatique en protéines de la phase aiguë, du fibrinogène, de la vitesse de sédimentation des hématies. D'autres ont des conséquences plus somatiques : c'est la protéolyse musculaire avec bilan azoté négatif et myalgies; c'est l'accès fébrile.

Les changements de la composition plasmatique en protéines résultent de la modification de la synthèse hépatique de ces molécules. Cette modification est principalement engendrée par la libération à partir du foyer inflammatoire de cytokines. Cette synthèse accrue des protéines de la phase aiguë requiert cependant aussi la présence des glucocorticostéroïdes (4). Le principal facteur impliqué dans cette influence sur le foie serait l'interleukine 6. Les autres cytokines orienteraient cette synthèse préférentiellement vers l'une ou l'autre protéine, ce qui explique que l'évolution des protéines de la phase aiguë n'est pas identique pour toutes les réactions inflammatoires. D'autres cytokines peuvent de plus exercer le rôle de l'IL6. C'est le cas de l'interleukine 11, de l'oncostatine M, du facteur inhibiteur de la leucémie, de la cardiotrophine 1 et du facteur ciliaire neurotrophe (9). Il faut en effet souligner que les cytokines travaillent en réseau, si bien que les cellules cibles, comme les cellules hépatiques, sont influencées simultanément par plusieurs facteurs.

Cette formation accrue des protéines de la phase aiguë, principalement celle de fibrinogène, entraîne l'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies, facile à mesurer pour diagnostiquer et suivre l'évolution d'un processus réactionnel. Par ailleurs, ces protéines de la phase aiguë aident l'organisme à contrôler l'atteinte du tissu et à entreprendre sa réparation (9). Ainsi, certaines protéines comme les facteurs du complément participent directement à la réaction inflammatoire. Le facteur qui stimule les colonies granulocytaires active la production des neutrophiles dans la moelle osseuse conduisant à la neutrophilie. La C-réactive protéine se lie à certains constituants des membranes et cellules lésées et peut ainsi activer le complément ou s'attacher aux cellules macrophagiques accélérant la phagocytose. D'autres protéines tendent à limiter la destruction tissulaire : c'est le cas des antiprotéases, des antioxydants comme l'haptoglobine et l'hémopexine (tableau III).

TABLEAU III. PROTÉINES DE LA PHASE AIGÜE

<i>Protéines positives</i>	
Facteurs du complément :	C3, C4, C9, facteur B, C1-inhibiteur, protéine liant le C4b, lectine liant le mannose
Facteurs de la coagulation :	fibrinogène, plasminogène, urokinase, protéine S, vitronectine, activateur tissulaire du plasminogène
Antiprotéases :	$\alpha_1$ -protéase inhibiteur, $\alpha_1$ -antichymotrypsine, inter- $\alpha$ -inhibiteur de la trypsine, inhibiteur de la trypsine pancréatique
Protéines de transport :	haptoglobine, hémopexine, céruloplasmine
Autres protéines :	phospholipase A <sub>2</sub> sécrétée, protéine liant le lipopolysaccharide, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, facteur stimulant les colonies de granulocytes
C-réactive protéine, amyloïde sérique A, $\alpha_1$ -glycoprotéine acide, fibronectine, ferritine, angiotensinogène	
<i>Protéines négatives</i>	
Albumine	
Transferrine, transthyrétine, $\alpha_2$ -HS-glycoprotéine, alpha-fetoprotéine, globuline liant la thyroxine, facteur de croissance I de type insuline, facteur XII de la coagulation	

## LA FIÈVRE

Parmi ces phénomènes de la phase aiguë figure la fièvre. Celle-ci résulte d'un déplacement de la valeur de référence (le set-point) du centre thermorégulateur vers des valeurs plus élevées que la normale. Il en découle une réaction thermogénique de l'organisme : arrêt de la sudation, vasoconstriction entreprenant surtout la région cutanée, frisson. Cette réaction limite les pertes et accroît les gains caloriques : la température corporelle s'élève. Elle s'accompagne d'une stimulation sympathique avec tachycardie et élévation du débit cardiaque et de la pression artérielle suite à l'excitation du centre thermorégulateur et à la réalisation d'un certain travail musculaire. Une fois que la température du noyau corporel a atteint le nouveau niveau de référence, un état d'équilibre thermique s'installe : l'organisme tend à maintenir son nouveau niveau de température en équilibrant les processus de thermogénèse et de thermolyse. Le cycle nyctéméral de la température corporelle réapparaît. Cet état s'accompagne néanmoins d'une hausse du métabolisme, d'un accroissement de la consommation d'oxygène, d'une élévation du débit cardiaque. Cette dernière modification est associée à une tachycardie sauf dans les atteintes des tissus de l'encéphale ou en cas de fièvre typhoïde. Certains veulent faire de cet état fébrile une entité particulière : en fait, il n'est que l'expression de la loi du Q10 qui lie l'intensité du métabolisme à la température corporelle.

Il faut rappeler la distinction entre fièvre et hyperthermie. La fièvre correspond à un dérèglement central. L'hyperthermie, elle, est observée lorsque les mécanismes périphériques de déperdition calorique sont dépassés par une production endogène excessive de calories ou sont perturbés comme lors de la déshydratation, de l'empoisonnement par les drogues de type atro-

pine, lors de la saturation de l'air ambiant en vapeur d'eau, etc. Néanmoins, un cas d'hyperthermie est proche de la fièvre. C'est l'hyperthermie qui suit un effort musculaire : on y observe une hausse de la température, du débit cardiaque, de la ventilation et même un certain degré de neutrophilie suite à l'excitation orthosympathique. Mais cette dernière situation n'est que transitoire - le temps d'expulser l'excès de calories - elle disparaît avec le repos associé à la prise de boisson froide.

Le déplacement du point de référence du centre thermorégulateur lors de la fièvre est engendré par des substances pyrogènes libérées par le foyer inflammatoire qui induisent la formation de PGE<sub>2</sub> au niveau du centre thermorégulateur situé dans la partie préoptique de l'hypothalamus. La synthèse de PGE<sub>2</sub> peut s'effectuer à l'intervention des deux cyclo-oxygénases : toutes deux sont exprimées de manière constitutive dans certains neurones hypothalamiques, de plus la cyclo-oxygénase 2 est progressivement formée dans les cellules de la microglie soumises à des pyrogènes. Inversement, les inhibiteurs des cyclo-oxygénases sont antipyrétiques (5). Les pyrogènes endogènes correspondent surtout aux cytokines. L'hypothèse la plus souvent citée fait jouer un rôle crucial à l'IL-1 et à l'IL-6. Cette dernière peut être libérée par un grand nombre de cellules en particulier suite à leur excitation par l'IL-1. En effet, en administration intraveineuse chez l'homme comme chez la souris et d'autres espèces animales, l'IL-1 comme l'IL-6 provoquent une hausse de la température corporelle. De plus, chez la souris normale, l'injection intramusculaire de térébenthine provoque une réaction inflammatoire locale et induit l'apparition d'IL-6 dans le sang circulant et une hausse de la température corporelle. Chez la souris knockout pour l'IL-1, comme chez la souris knockout pour l'IL-6 - dont les gènes pour ces cytokines ont donc été spécifiquement supprimés - la même injection ne produit aucune apparition d'IL-6 et aucune élévation de la température corporelle (11).

Une situation un peu différente est pourtant produite lors d'injection intraveineuse du lipopolysaccharide, l'endotoxine bactérienne. Lorsqu'une faible dose d'endotoxine est injectée par voie intrapéritonéale chez la souris knockout pour l'IL-1, la fièvre n'est que très faiblement réduite et l'élévation de l'IL-6 plasmatique est inchangée. Chez la souris knockout pour l'IL-6 traitée par la faible dose d'endotoxine, la fièvre est absente. Pour cette dose d'endotoxine, la libération d'IL-6 ne dépendrait donc pas de l'IL-

1. Lorsqu'une forte dose d'endotoxine est administrée, elle induit la même hausse de température tant chez la souris normale que chez les souris knockout pour l'IL-1 que pour l'IL-6. D'autres facteurs pyrogènes interviendraient alors pour expliquer ce résultat (11).

Il est cependant difficile d'expliquer l'action de l'IL-6 ou des autres cytokines sur le centre thermorégulateur. Les cytokines, comme l'IL-1 et l'IL-6, ne passent pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Aussi, trois possibilités existent :

a) les pyrogènes induiraient au niveau de l'endothélium des vaisseaux cérébraux situés au voisinage de l'hypothalamus, la synthèse de cytokines ou de PGE<sub>2</sub> qui seraient déversées vers le parenchyme cérébral et agiraient sur le centre;

b) l'IL-1 ou l'IL-6 viendraient stimuler des neurones près de l'éminence médiane non protégés par cette barrière hémato-encéphalique. Ce serait surtout les neurones de l'*organum vasculosum laminae terminalis* qui seraient leur cible. Ils transmettraient l'excitation à l'hypothalamus par leurs prolongements;

c) les pyrogènes activeraient indirectement des neurones sensibles périphériques qui véhiculeraient l'information jusqu'au système nerveux central. En effet, la fièvre induite par l'injection intrapéritonéale de faible dose de lipopolysaccharide chez la souris est réduite, voire même abolie par la vagotomie supradiaphragmatique. La fièvre provoquée par l'injection intramusculaire de térébenthine chez le rat dénervé par capsaïcine est faible comparativement à celle qu'on mesure chez le rat normal.

En fait, ces trois mécanismes ne sont pas exclusifs l'un de l'autre et pourraient agir en succession ou en association, se renforçant l'un l'autre. Il faut cependant insister sur la voie des afférences nerveuses car nous la retrouverons lors de l'examen des mécanismes expliquant le stress.

Cette hausse de la température exerce-t-elle un effet bénéfique ? Doit-on utiliser systématiquement des drogues antipyrétiques ? Il est des cas évidents où l'élévation de la température présente un danger : source de convulsions chez le jeune enfant, stimulant excessif chez le patient cardiaque, inopportune lors d'accident vasculaire cérébral, par exemple. Mais dans les autres cas, plusieurs études soulignent l'intérêt de la fièvre dans la défense de l'organisme (10). Ainsi, dans les infections expérimentales réalisées chez l'animal, les antipyrétiques aggravent la mortalité. Plusieurs fonctions leucocytaires

semblent en effet facilitées par l'élévation de la température tandis que la prolifération de certaines bactéries et virus est réduite.

### LE STRESS OU RÉACTION DE CONTRAINTE

Le terme stress comme celui de choc est très largement utilisé dans le langage courant. Il a ainsi perdu sa signification originelle si bien que plusieurs physiologistes et psychologues préfèrent à ce terme l'expression "réaction de contrainte" (13). Le stress peut être défini comme une stimulation qui, ressentie comme fortement anormale par son intensité ou sa qualité spécifique ou son début brutal ou sa persistance ou sa répétition, ou encore par l'importance que l'individu lui accorde, déclenche une réponse périphérique globale de l'organisme (12, 18). Deux éléments sont donc à considérer dans le stress : d'une part, la stimulation (les *stressors*) et, d'autre part, la réponse de l'organisme.

Examinons d'abord les *stressors*. L'origine du stress est multiple : traumatismes accidentels ou chirurgicaux, accouchement, irradiation, insolation, brûlure, exposition au froid intense, hémorragie, exercice musculaire violent, infections, émotions fortes (rage, peur, douleur) et toutes les circonstances qui déclenchent ces dernières, guerre, catastrophe, examen, agression, etc. (12, 13). La stimulation est donc hautement variable. Son origine pour l'organisme peut être double : c'est la périphérie (tissu lésé) qui adresse des informations aux centres (voie ascendante); ce sont les centres, en particulier le cortex limbique (représentations psychologiques), qui sont à l'origine de la réponse (voie descendante). Cette double origine montre que le stress et sa réponse peuvent se développer en l'absence de toute lésion tissulaire et n'ont dans ces cas aucun rapport avec l'inflammation. Stress et inflammation peuvent cependant être associés dans toutes les circonstances qui s'accompagnent d'atteinte tissulaire.

La réponse quant à elle englobe tout l'organisme. C'est pourquoi son point de départ est situé au niveau de l'hypothalamus. C'est en effet dans cette région qu'on trouve les neurones contrôlant les sécrétions antéhypophysaires, c'est là que résident des centres qui régissent le fonctionnement du système nerveux autonome. Cette réponse possède plusieurs composantes qui s'exprimeront plus ou moins fort en fonction de l'individu et de la stimulation.

La réaction de contrainte est identifiée par :

a) une excitation orthosympathique. Les effets cardiovasculaires et métaboliques des

catécholamines se manifestent : tachycardie, hausse du débit cardiaque, hausse du débit musculaire strié, tendance à l'accroissement de la pression artérielle, glycogénolyse hépatique, lipolyse, augmentation de la glycémie, des acides gras circulants;

b) une stimulation des neurones du noyau paraventriculaire hypothalamique qui règlent la sécrétion d'ACTH, d'endorphine à partir de l'hypophyse. Il en résulte une hypersécrétion surrénalienne de cortisol. On observe alors une néoglucogénèse accrue avec tendance à l'hyperglycémie, une mobilisation du tissu graisseux, une protéolyse musculaire, un accroissement des effets vasoconstricteurs des catécholamines. Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs du cortisol se développent. La tolérance à la douleur s'accroît;

c) une hypersécrétion de TSH, de STH et de prolactine;

d) une réduction de la production des gonadotrophines avec, si la situation se prolonge, hypogonadisme dont le meilleur témoin est l'aménorrhée chez la femme qui ne prend pas la pilule;

e) une hypertonie musculaire;

f) un éveil cortical : le sujet est anxieux, aux aguets.

Ce sont les deux premières composantes de la réponse qu'on met le plus souvent en exergue. L'excitation orthosympathique correspond à la réaction d'alarme (*emergency conditions*) décrite par Cannon comme la réaction fight or flight. Elle met en effet l'individu dans les conditions d'effectuer un exercice musculaire plus important que la normale. Elle apparaît quasi d'emblée à la suite de la stimulation. La mise en branle du système sympathique dans son ensemble se produit suite à quelques stimuli périphériques : l'hypotension artérielle grave, l'hypoxie, l'hypercapnie, l'hypoglycémie, la douleur, l'exercice musculaire. Elle dépend aussi de l'influence du cortex limbique. C'est cette dernière influence qui déclenche le plus souvent la réponse sympathique au stress. Lors d'inflammation, seule la douleur et ces aspects émotionnels pourraient expliquer une excitation sympathique. L'importance du système sympathique dans les réactions de l'organisme aux agressions est démontrée par l'étude des sujets ou des animaux dont le système orthosympathique est déficient. Chez ceux-ci, les réactions de l'organisme aux variations de la température externe ne sont plus adéquates et ne permettent plus le maintien de la température du noyau corporel à une valeur stable. La glycémie n'aug-

mente plus en cas de besoin urgent. Les réponses cardiovasculaires à l'hémorragie, à une demande accrue en oxygène ou à l'exercice musculaire sont absentes ou très faibles. La résistance à la fatigue est diminuée. Les réactions à la peur ou au danger sont réduites. Ces considérations montrent que cette première composante de la réponse au stress a peu de rapport avec l'inflammation. Toutefois, on décrit un rôle anti-inflammatoire au sympathique. Par son action vasoconstrictrice, il tend à limiter l'extravasation de plasma, bien qu'on ait décrit une aggravation de lésions cutanées lors de vasoconstriction préalable à une brûlure expérimentale, l'excès de calories n'étant plus amoindri par l'extraction sanguine. De plus, la libération d'autacoïdes par les mastocytes et les leucocytes est réduite par l'adrénaline.

La seconde composante, l'excitation cortico-surrénaliennne est, depuis les travaux de Selye, la partie majeure de la réaction de contrainte (4). Elle exerce ses effets plus lentement que l'excitation sympathique. Mais on peut la raccorder aisément à l'inflammation. A partir de la périphérie lésée, des afférences nerveuses ou humorales mettent en branle la stimulation hypothalamo-hypophysio-surrénaliennne. En effet, la perfusion intraveineuse d'IL-1 chez l'homme produit, à côté de la fièvre et d'une libération d'IL-6, un accroissement de la teneur plasmatique en ACTH, cortisol et TSH, une réduction du taux en testostérone (8). Ces dernières modifications s'apparentent à celles observées chez l'individu stressé. Toutefois, si les cytokines libérées par le foyer inflammatoire sont capables d'activer l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalienn, elles ne semblent pas être le facteur primordial lors du stress faisant suite à une lésion tissulaire. Voici trois arguments qui démontrent que ce sont d'autres éléments qui mettent préférentiellement en branle la sécrétion du cortisol. L'injection intramusculaire de térébenthine chez la souris normale induit de la fièvre accompagnée d'un accroissement de la teneur du plasma en IL-6 et en corticostérone, le stéroïde surrénalienn principal chez cette espèce. Chez les souris knockout pour l'IL-1 ou pour l'IL-6, la fièvre est absente, mais la libération de corticostérone persiste inchangée (11). Une étude (6) a comparé la libération de cortisol, d'ACTH et d'endorphine lors d'hystérectomie chez des femmes soumises à une anesthésie générale ou à une anesthésie péridurale. Sous anesthésie générale, cette libération apparaît quasi d'emblée dès le premier coup de scalpel mais elle ne dure que 12 heures. Sous anesthésie péridurale, elle est largement écrêtée, disparaissant

dès la fin de l'intervention chirurgicale. Ce sont donc surtout les afférences nerveuses qui, dans ce traumatisme chirurgical et la réaction inflammatoire lui faisant suite, activent l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalienn. Cette observation a été largement confirmée lors d'autres manœuvres chirurgicales. Les cytokines ne jouent alors qu'un rôle très mineur. Au cours des polyarthrites chroniques évolutives, les protéines de la phase aiguë et le fibrinogène voient leur teneur plasmatique accrue; la vitesse de sédimentation est élevée. Tous ces signes indiquent la présence de cytokines qu'on retrouve d'ailleurs dans le liquide synovial. Pourtant, la sécrétion de cortisol n'est pas augmentée. Par ailleurs, on a aussi décrit la formation et la libération par les leucocytes de CRH. Toutefois, celle-ci semble formée en quantité si faible que son rôle ne peut être que paracrine : on ne la retrouve pas dans le sang circulant (4). En cas d'inflammation, les afférences nerveuses seraient donc l'intermédiaire majeur entre le tissu lésé et l'hypothalamus.

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalienn à partir de la périphérie lésée a sans doute un but homéostatique (12). On peut en estimer les effets bénéfiques en étudiant comment évoluent les lésions chez les sujets souffrant d'insuffisance hypophysaire ou surrénaliennne ou chez l'animal surrénalectomisé. Leur gravité est alors accentuée. Chez l'Addisonien, chez l'insuffisant hypophysaire, les réactions inflammatoires et, par conséquent, les lésions engendrées par les brûlures, les infections, les traumatismes, sont plus étendues. La guérison est plus lente, voire compromise. Mais il faut considérer deux éléments dans ces observations : la sécrétion de base d'une part, et la stimulation de la surrénale qui fait suite au stress d'autre part. Toutes deux sont supprimées chez l'Addisonien. De plus, la réaction de contrainte est stéréotypée. Elle se répercute non seulement sur la périphérie lésée mais aussi sur les tissus sains. Elle s'exprime de manière individuelle. Exagérée, elle amène à une destruction trop importante de la trame musculaire et explique l'asthénie considérable ressentie par certains à la suite de lésions relativement minimes. La poussée catabolique d'ailleurs n'entreprend pas que le tissu musculaire mais se répercute sur tous les organes. Le tube digestif, siège normalement d'une prolifération cellulaire réparatrice constante, est atteint : sa muqueuse s'atrophie. Le stress exagéré réduit simultanément les défenses immunitaires de l'organisme. Chez d'autres patients, la réaction de contrainte ne se développera pas suffisamment et la situation s'apparentera à un déficit surrénalienn relatif.

Cette réaction mal adaptée peut donc être la source de nombreux problèmes. D'ailleurs, si cette réponse peut apparaître au cours des réactions inflammatoires, la liste des *stressors* montre qu'elle participe à la défense de l'organisme vis-à-vis d'une gamme beaucoup plus large d'agressions (12, 13, 18) et s'accompagne souvent des autres composantes de la réaction au stress. D'autre part, la sécrétion hypothalamo-hypophysio-surrénalienne suit un cycle nyctéméral et est mise en jeu en cas d'hypoglycémie ou d'hypotension en dehors des situations de stress.

Certains auteurs font rentrer cette stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui peut accompagner la réaction inflammatoire dans les phénomènes de la phase aiguë puisqu'elle peut être déclenchée par les cytokines. Nous pensons que cette présentation univoque met de côté l'intervention des afférences nerveuses d'une part et d'autre part, occulte la place plus générale de cette stimulation au sein de la réaction de l'organisme aux stress en général.

#### INFLAMMATION GÉNÉRALISÉE

A côté de l'inflammation locale peuvent apparaître des situations où l'atteinte primitive conduit à la libération exagérée de médiateurs de l'inflammation dans la circulation menant à une inflammation généralisée, source de dysfonctions organiques multiples. Le "sepsis" est considéré comme la représentation clinique de cette inflammation généralisée provoquée par une infection le plus souvent bactérienne (2).

L'état extrême est représenté par le choc septique au cours duquel on peut observer des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires excessivement élevés et qui sont en relation directe avec la survenue des défaillances d'organes et avec la mortalité. Les cytokines tels le TNF $\alpha$  les interleukines 1, 6 et 8 avec les autres systèmes cellulaires et humoraux, source des médiateurs déjà cités, sont tenus responsables entre autres d'une activation endothéliale généralisée avec son cortège de réponses parmi lesquelles on peut noter la production accentuée de NO par une NO synthase induite que l'on retrouve d'ailleurs aussi au niveau d'autres cellules comme les cellules musculaires lisses, l'expression du facteur tissulaire, la libération de l'inhibiteur de l'activateur de la fibrinolyse et l'expression des molécules d'adhésion pour les neutrophiles. Ces différentes réponses peuvent expliquer l'état de choc distributif provoqué par la vasodilatation générale induite, la leucostase notamment pulmonaire menant au syndrome de détresse respiratoire, la coagulation intravasculaire disséminée et les

lésions organiques ischémiques favorisant l'insuffisance rénale aiguë comme l'insuffisance cardiaque secondaire (3, 19).

Le sepsis comme le sepsis sévère et le choc septique sont trois entités cliniques de gravité croissante qui ont fait l'objet d'une définition de consensus qui s'est imposée ces dernières années (1). Puisque cette inflammation généralisée peut se rencontrer en dehors de toute infection comme dans les situations de polytraumatisme sévère ou de pancréatite aiguë grave par exemple, une autre locution a été forgée pour décrire cette situation : le SIRS (pour *systemic inflammatory response syndrome*) est ainsi une entité clinique sous-tendue par une inflammation non maîtrisée et débordant de son site initial quelle qu'en soit la cause. Ainsi le sepsis est un SIRS provoqué par une infection.

Il est cependant navrant de constater que ces définitions qui cherchent à clarifier des notions restées jusque-là fort vagues, reposent en fait sur des signes cliniques fort peu spécifiques telles la tachycardie et la tachypnée; la fièvre et la mobilisation leucocytaire sont les deux seuls autres signes requis. Aucun vrai marqueur de l'inflammation n'est nécessaire. On peut donc craindre d'associer sous ces termes des problèmes cliniques dans lesquels la responsabilité de l'inflammation peut être réelle ou nulle avec tous les états intermédiaires possibles. On en vient à attribuer à l'inflammation ce qui revient au stress ou à la réaction de contrainte. Il n'est dès lors pas étonnant de constater que des études épidémiologiques concernant l'incidence de ces syndromes font observer que la plupart des patients chirurgicaux, par exemple, sont, au cours d'une hospitalisation dans des soins intensifs, en état de SIRS ou de sepsis pendant presque 90 % de leurs temps (16) (ce qui n'est discriminatif de rien). A notre sens, la définition de ces états inflammatoires devrait au moins incorporer une évaluation de la mobilisation des médiateurs incriminés.

#### CONCLUSIONS

En cas de lésion tissulaire, l'organisme construit trois réponses qui, en quelque sorte, sont graduées : la réaction inflammatoire locale, les phénomènes de la phase aiguë, la réaction de contrainte ou stress. Ce dernier, cependant, exerce des répercussions sur l'ensemble de l'organisme tant sur les tissus sains que sur les tissus lésés. Il peut de plus être mis en jeu par de nombreux stimuli sans rapport avec l'inflammation.

## RÉFÉRENCES

1. Anonymus.— American College of Chest Physicians - Society of Critical Care Medicine - Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992, **20**, 864-874.
2. Baue AE.— The horror autotoxicus and multiple-organ failure. *Arch Surg*, 1992, **127**, 1451-1462.
3. Bone RC.— Sepsis and its complications : The clinical problem. *Crit Care Med*, 1994, **22**, S8-S11.
4. Chrousos GP.— Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1351-1362.
5. Coceani F, Akarsu ES.— Prostaglandin E<sub>2</sub> in the pathogenesis of fever. An update. *NY Acad Sci*, 1998, **856**, 76-82.
6. Damas F.— *Contribution à l'étude de l'influence de l'anesthésie sur la réaction endocrinienne et inflammatoire post-traumatique*. Mémoire de Doctorat en Sciences cliniques, Liège, 1989.
7. Damas J.— La loi de Starling en 1998. *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 425-430.
8. Dinarello CA.— Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-18, and the interleukin-1 $\beta$  converting enzyme. *NY Acad Sci*, 1998, **856**, 1-11.
9. Gabay C, Kushner I.— Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 448-454.
10. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, et al.— Role of fever in disease. *NY Acad Sci*, 1998, **856**, 224-233.
11. Kozak W, Kluger, MJ, Soszynski D, et al.— IL-6 and IL-1 $\beta$  in fever. *NY Acad Sci*, 1998, **856**, 33-47.
12. Lecomte J, Juchmes J, Franchimont P.— Le stress et le fonctionnement cardio-vasculaire. *Rev Méd Liège*, 1982, **37**, suppl. 1, 5-12.
13. Lecomte J, Franchimont P, Frankignoul M, Juchmes J.— Sur le stress : essai de définition et de classification. *Rev Med Liege*, 1976, **31**, 359-366.
14. Leon LR, Kozak W, Kluger MJ.— Role of IL-10 in inflammation. *NY Acad Sci*, 1998, **856**, 69-75.
15. Panes J, Perry M, Granger DN.— Leukocyte-endothelial cell adhesion : avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol*, 1999, **126**, 537-550.
16. Rangel Frausto MS, Pittet D, Castigan M, et al.— The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA*, 1995, **273**, 117-123.
17. Stein C.— Mechanisms of disease : the control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1685-1690.
18. Van Cauwenberge H, Lecomte J, Mertens de Wilmars Ch.— Le stress et ses implications cliniques. Essai de synthèse. *Bull Acad R Med Belg*, 1976, **131**, 418-442.
19. Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L.— Current understanding of sepsis. *Clin Inf Dis*, 1996, **22**, 407-413.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Damas, Physiologie humaine normale et pathologique, Place Delcour, 17, 4020 Liège.