

*New insights
and perspectives
on intestinal ischemia/
reperfusion*

Alexandre Nuzzo^{1,2,4}

Alexy Tran-Dinh^{1,3,5}

Audrey Huguet^{2,4}

Giuseppina Caligiuri^{1,5}

Antonino Nicoletti^{1,5}

Olivier Corcos^{1,2,4,5}

¹ INSERM U1148 Laboratory for Vascular Translational Science, Hôpital Bichat APHP, Paris

² Hôpital Beaujon, Service de gastroentérologie, MICI, assistance nutritive, Structure d'URgences Vasculaires Intestinales (SURVI), 100 Bd du Général Leclerc, 92100 Clichy

³ Hôpital Bichat, Service d'anesthésie réanimation chirurgicale, Paris

⁴ DHU UNITY, Université Paris Diderot, Paris

⁵ DHU FIRE, Université Paris Diderot, Paris



Correspondance : A. Nuzzo
al.nuzzo@gmail.com

FROM BENCH TO BED SIDE, LA RUBRIQUE DES DHU

Nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques dans le syndrome d'ischémie/ reperfusion intestinale

Le syndrome d'ischémie/ reperfusion intestinale, modèle de recherche interdisciplinaire

L'ischémie mésentérique (IM), l'une des urgences médico-chirurgicales les plus sévères, est caractérisée par l'association d'une souffrance digestive et d'une insuffisance vasculaire, occlusive (thrombose, embolie, artérielle, veineuse) ou non-occlusive (bas débit ou vasospasme) [1, 2]. Au processus initial et délétère d'hypoperfusion splanchno-mésentérique succède, spontanément ou après revascularisation, une reperfusion qui, même si elle est nécessaire à la réversibilité de l'ischémie, peut conduire à une aggravation paradoxale transitoire des lésions (syndrome de reperfusion) [3]. Intimement liés et indissociables, les phénomènes d'ischémie et de reperfusion prennent des aspects cliniques variés en gastroentérologie, chirurgie cardiovasculaire, médecine d'urgence et réanimation (*tableau 1*). Dans l'IM aiguë occlusive (IM « maladie »), l'ischémie évolue en profondeur vers une nécrose transmurale qui domine le tableau clinique et en représente la principale complication. Dans l'IM non-occlusive (IM « complication » des situations de bas débit), l'ischémie est diffuse mais plus superficielle

et c'est le syndrome de reperfusion qui domine l'évolution clinique. Ces complications imprévisibles sont grevées d'une mortalité élevée ou de lourdes séquelles intestinales en cas de survie [1, 4]. Cette évolution est principalement liée : 1) pour l'ischémie à un retard diagnostique en l'absence de critères cliniques ou biologiques assez performants, et 2) pour la reperfusion à la complexité physiopathologique et thérapeutique. Ainsi, le syndrome d'ischémie/reperfusion (IR) intestinale représente-t-il un modèle de recherche translationnelle et interdisciplinaire incluant la gastroentérologie dont les enjeux diagnostiques et thérapeutiques sont majeurs.

Physiopathologie

Le syndrome d'IR intestinale associe une composante vasculaire d'activation endothéliale et neutrophilaire et une composante digestive d'ischémie épithéliale. L'hypoperfusion de la muqueuse intestinale est responsable d'une desquamation précoce hypoxique des cellules de Paneth puis des villosités intestinales (*figure 1*). La rupture de la barrière épithéliale favorise l'interaction du microbiote intestinal avec le système immunitaire sous-muqueux, stimulant les voies locales puis systémiques de l'immunité et de l'inflammation [3]. Les polynucléaires neutrophiles, acteurs

Pour citer cet article : Nuzzo A, Tran-Dinh A, Huguet A, Caligiuri G, Nicoletti A, Corcos O. Nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques dans le syndrome d'ischémie/reperfusion intestinale. Hépatogastro et Oncologie digestive 2019 ; 26 : 127-134. doi : 10.1684/hpg.2018.1722

TABEAU 1 • Le modèle d'ischémie/reperfusion intestinale selon l'origine de l'hypoperfusion occlusive ou non-occlusive et applications cliniques.

Le modèle d'ischémie/reperfusion (IR) intestinale		
Origine de l'hypoperfusion	Occlusive Ischémie intestinale « <i>maladie</i> »	Non-occlusive Ischémie intestinale « <i>complication</i> »
Lésion d'IR	Lésion d'ischémie > reperfusion « <i>Ischémie plus profonde qu'étendue</i> »	Lésion de reperfusion > ischémie « <i>Ischémie plus étendue que profonde</i> »
Complication vitale	Nécrose intestinale transmurale	Défaillance multiviscérale/ Syndrome de reperfusion
Applications cliniques	Ischémie mésentérique aiguë et chronique occlusive (thrombose, embolie, vascularites...) Entérite chronique et sténoses intestinales post-ischémiques Entérocolites ulcéro-nécrosantes (infectieuses ou inflammatoires)	Ressuscitation d'arrêt cardiaque Physiopathologie du choc, SDRA et défaillance multiviscérale Polytraumatismes Clampages et circulation extracorporelle en chirurgie cardiovasculaire Toxiques vasoconstricteurs (cocaïne, amphétamines, noradrénaline...) Syndrome du compartiment abdominal Transplantation intestinale (ischémie froide – reperfusion)

lésionnels majeurs, adhérent et migrent précocement pour assurer la détersion du tissu ischémique. L'absence d'un rétablissement rapide de la perfusion tissulaire peut conduire à une nécrose ischémique transmurale irréversible à l'origine des complications létales de l'IM

aiguë occlusive. Cependant, la réoxygénation de la muqueuse digestive peut également et paradoxalement aggraver les lésions épithéliales et vasculaires et leur retentissement systémique par un mécanisme d'explosion oxydative provoquant l'afflux et la mort des

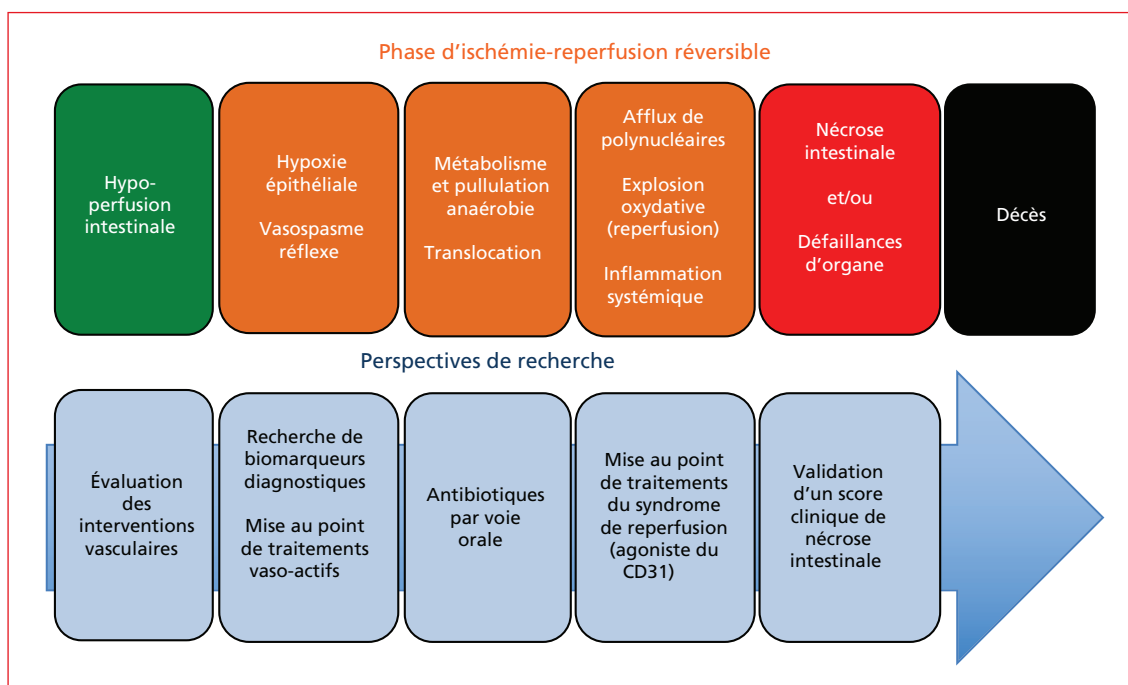


Figure 1 • Physiopathologie de l'ischémie-reperfusion intestinale et perspectives de recherche.

polynucléaires neutrophiles avec expulsion de NET (*Neutrophil Extracellular Traps*) et sécrétion du contenu, notamment granulaire [5]. La translocation bactérienne ou d'endotoxines via le système veineux ou lymphatique associée à l'IR augmente l'intensité de la réaction systémique, en particulier pulmonaire, faisant du tube digestif *l'étincelle, le moteur et le carburant* de la défaillance multiviscérale [6].

Améliorer le diagnostic de l'ischémie mésentérique : un enjeu pronostique essentiel

L'amélioration du pronostic et du traitement de l'IM nécessite l'identification de 1) biomarqueurs diagnostiques du stade précoce et réversible de l'ischémie et de 2) nouvelles voies thérapeutiques susceptibles de prévenir/limiter le syndrome de reperfusion et l'évolution vers la nécrose. La structure histologique complexe de l'intestin, la modulation métabolique apportée par les facteurs environnementaux alimentaires et bactériens et l'impact du foie sur l'expression et la métabolisation des protéines intestinales sont autant de raisons expliquant les difficultés d'identification de biomarqueurs ou pistes d'intérêt diagnostique ou thérapeutique par les approches analytiques conventionnelles [7]. Au-delà des difficultés analytiques rencontrées, l'identification de biomarqueurs diagnostiques ou marqueurs de voies thérapeutiques applicables à l'Homme a été jusqu'à ce jour limitée par l'absence de centre expert disposant de cohortes de cas d'IM aiguës bien caractérisées.

Nouvelles perspectives ouvertes par la structure d'urgences vasculaires intestinales

La nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire d'urgence de l'IM aiguë occlusive a justifié l'ouverture de la première Structure d'URgences Vasculaires Intestinales (SURVI) en janvier 2016 à l'Hôpital Beaujon – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, à l'interface des deux DHU UNITY et FIRE. Cette innovation est basée sur une expérience clinique prospective pilote prometteuse ayant démontré qu'une prise en charge multimodale et multidisciplinaire standardisée incluant une revascularisation et ciblant la viabilité intestinale permettait une survie à 2 ans de 89 % en évitant une résection intestinale dans 61 % des cas [8]. SURVI a ainsi vocation à améliorer le pronostic de l'IM en offrant à tout patient une prise en charge d'urgence experte, multidisciplinaire et coordonnée 24 h/24 et 7 j/7.

Le développement de cette structure permet en outre le recrutement prospectif de patients et la création de biobanques favorisant le développement d'une recherche translationnelle menée en collaboration avec le laboratoire Inserm U1148 (Hôpital Bichat, Paris, France).

Un modèle expérimental standardisé d'IR intestinale chez le rat dans lequel l'ischémie est induite par clampage sélectif de l'artère mésentérique supérieure suivie d'une période de reperfusion a ainsi été développé [5]. Ce modèle animal permet l'étude dans des conditions parfaitement homogènes (âge, nutrition) limitant la variabilité interindividuelle et non réalisables chez l'Homme, des conséquences physiopathologiques de l'IM, l'analyse cinétique de biomarqueurs pendant l'ischémie et la reperfusion et la mise au point préclinique de nouveaux traitements.

■ ■ Un progrès médical significatif est rendu possible par le développement de structures de soin et de recherche dédiées – Structures d'URgences Vasculaires Intestinales ■ ■

Progrès et perspectives diagnostiques

L'optimisation de l'angioscanner abdominal

L'angioscanner abdominal reste aujourd'hui l'examen gold standard pour le diagnostic de l'IM, notamment dans sa forme aiguë occlusive en identifiant : 1) des signes de souffrance digestive en rapport avec 2) une occlusion vasculaire splanchnique et 3) l'absence d'autre cause [9, 10]. Nous avons récemment montré que sa performance diagnostique pouvait être optimisée par un protocole d'acquisition adapté associant des acquisitions aux temps : 1) sans injection et 2) après injection de produit de contraste au temps artériel et 3) au temps portal. Ce protocole limite significativement la variabilité inter-observateur et devrait être demandé lors de toute suspicion d'IM [11]. De plus, la demande de scanner devrait mentionner systématiquement la suspicion d'IM. En effet, dans le travail de Lehtimäki et al., la sensibilité diagnostique du scanner était significativement améliorée lorsque la suspicion d'ischémie intestinale figurait sur la demande d'examen (97 % vs. 81 %, $p = 0,04$) [12].

■ ■ Les performances diagnostiques du scanner sont améliorées par une acquisition sans puis avec injection de produit de contraste aux temps artériel et portal ■ ■

Un score clinique de nécrose intestinale

Afin de mieux identifier les patients avec IM aiguë dans sa forme tardive, c'est-à-dire au stade de nécrose irréversible justifiant une évaluation chirurgicale, nous avons établi un score prédictif guidant la décision chirurgicale d'urgence (*figure 2*). À partir d'une cohorte prospective,

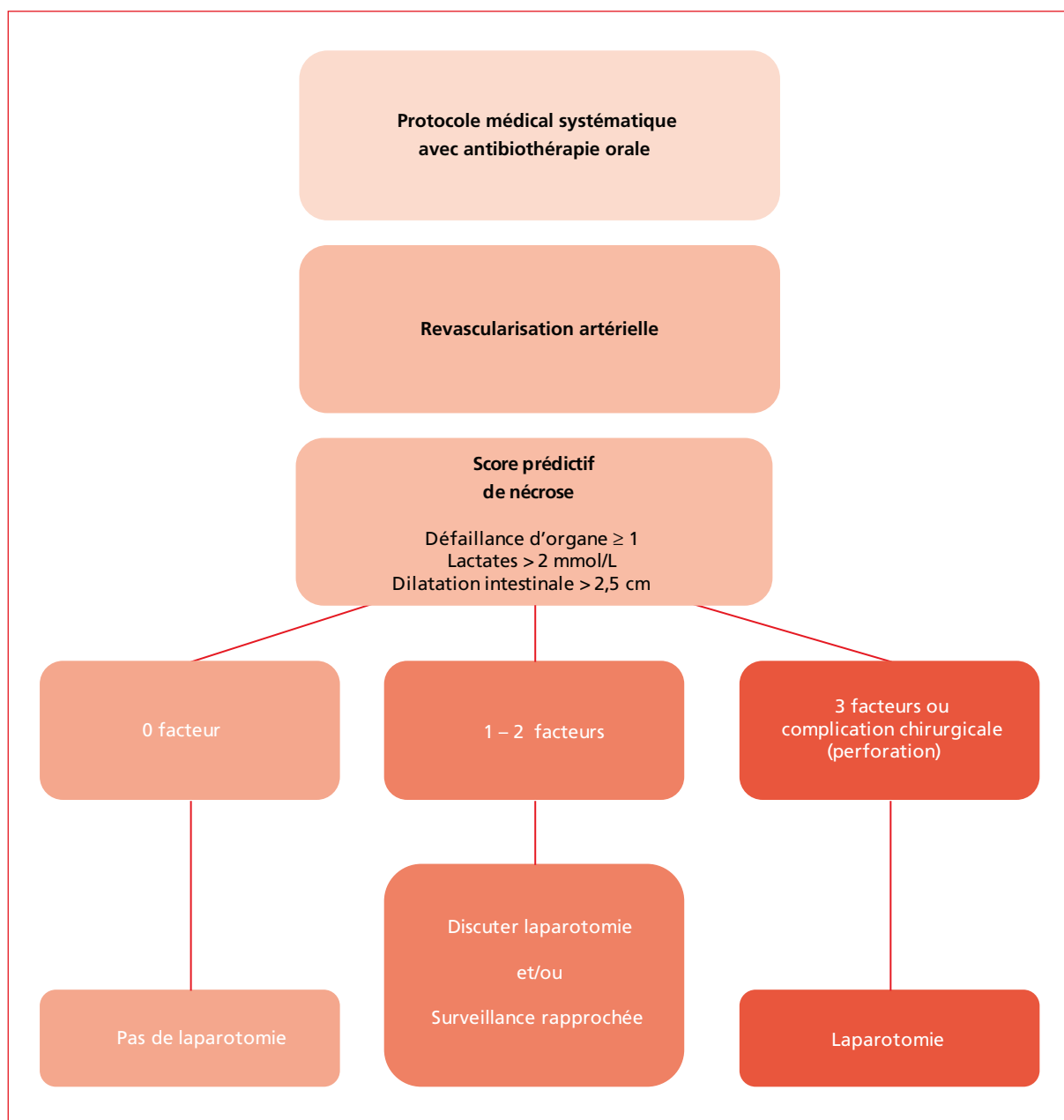


Figure 2 • Principes thérapeutiques de l'ischémie mésentérique aiguë occlusive avec utilisation du score de nécrose intestinale.

nous avons identifié trois facteurs prédictifs indépendants, disponibles dès le diagnostic : défaillance d'organe, élévation du lactate sérique > 2 mmol/L et dilatation intestinale > 25 mm au scanner [4]. Le taux de nécrose intestinale passait de 3 % en l'absence de ces facteurs, à 38 %, 89 % et 100 % en présence d'un, deux ou trois facteurs (AUC = 0,936, IC 95 % = 0,866-0,997). Nos travaux actuels s'attachent à vérifier

ces critères sur une cohorte de validation prospective indépendante.

La présence d'une défaillance d'organe, d'une élévation du lactate sanguin et/ou d'une dilatation intestinale > 25 mm au scanner sont les trois signes prédictifs d'une nécrose intestinale

Évaluation fonctionnelle de la perfusion intestinale

Compte tenu des difficultés diagnostiques de l'IM, plusieurs méthodes d'évaluation fonctionnelle de la perfusion mésentérique ont été développées. L'oxymétrie tissulaire par spectroscopie de lumière blanche (Visible Light Spectroscopy) est développée depuis 2003 dans l'évaluation l'ischémie segmentaire des tissus et approuvée par la FDA (US-Food and Drug Administration). Elle utilise des cathéters optiques non invasifs passant au travers du canal opérateur des endoscopes, qui mesurent la saturation en O_2 de l'hémoglobine tissulaire (stO_2) de la muqueuse digestive. Cette mesure s'effectue sans contact, par l'analyse spectroscopique de la lumière absorbée par l'oxy- et la déoxy-hémoglobine tissulaire après éclairage superficiel du tissu par une lumière blanche. Dans une étude sur 107 patients ayant un angor intestinal, la stO_2 œso-gastro-duodénale était significativement abaissée en comparaison à des patients non ischémiques. Une stO_2 mesurée au corps gastrique < 56 % était un facteur prédictif de résolution des symptômes après revascularisation (OR = 4,9) [13]. Son intérêt dans l'IR intestinale aiguë et chronique va prochainement être évalué dans notre unité.

Une autre technique, la tonométrie gastro-intestinale, consiste à mesurer à l'aide d'une sonde gastrique la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO_2) dans la lumière du tube digestif. Celle-ci est corrélée à la PCO_2 de la muqueuse gastro-intestinale augmentée par l'anaérobiose en cas d'ischémie. Une augmentation du ratio entre la PCO_2 luminale digestive et la PCO_2 artérielle (gazométrie) indique une transformation anaérobie du métabolisme et donc une souffrance ischémique muqueuse. Dans une étude néerlandaise chez 58 patients avec angor mésentérique, la sensibilité et la spécificité diagnostiques de la tonométrie jéjunale étaient respectivement de 91 % et 96 % [14]. Ce test n'est cependant pas utilisé en France, en raison de contraintes méthodologiques, mais il a déjà montré chez l'homme son intérêt pronostique notamment dans la pancréatite aiguë, ou dans les états de chocs traumatiques ou hémorragiques.

■ La mesure de la PCO_2 gastrique (tonométrie) ou de la saturation muqueuse en O_2 au cours d'une endoscopie (Visible Light Spectroscopy) constitue un moyen d'évaluation fonctionnelle de la perfusion intestinale ■

Biomarqueurs diagnostiques : l'étude SURVIBIO

L'IM aiguë souffre de retards voire défauts diagnostiques importants limitant les possibilités thérapeutiques et de guérison. La sélection des patients suspects d'IM aiguë et requérant un angioscanner est difficile et les performan-

ces diagnostiques de ce dernier restent limitées dans les cas d'IM non-occlusive (où le vasospasme est difficile à affirmer) ou en cas d'angor intestinal (où les signes de souffrance digestive, intermittents, peuvent manquer). Ainsi, l'obtention d'un biomarqueur diagnostique capable d'attester ou éliminer précocement l'origine ischémique d'une symptomatologie abdominale est cruciale. Aucun des biomarqueurs candidats ayant aujourd'hui la meilleure spécificité intestinale (*Intestinal fatty acid binding protein*, *D-lactate*, *alpha-glutathion S transferase*, *ischemia modified albumin* et *citrulline*) n'a aujourd'hui d'application clinique dans le diagnostic précoce [7, 15]. À ce titre, une biobanque plasmatique a été créée, associée à la cohorte prospective SURVIBIO (numéro ClinicalTrials.gov, NCT03518099) qui inclut depuis le 4 janvier 2016 tous les patients de plus de 18 ans ayant un diagnostic d'IM aiguë confirmé par un angioscanner abdominal, et admis dans l'unité SURVI de l'Hôpital Beaujon. Pour chaque cas, un témoin est également inclus, admis aux urgences de l'Hôpital Beaujon pour douleur abdominale aiguë ayant nécessité un angioscanner abdominal confirmant sa nature non-ischémique. Le plasma des cas IM et des témoins est actuellement en cours d'analyse par des approches « omiques » innovantes, globales et non-ciblées qui étudient l'ensemble des protéines (protéome) et métabolites (métabolome) libérés dans le plasma à partir du tissu ischémique. De telles approches protéomiques/métabolomiques ont permis la caractérisation de nombreux processus pathologiques via une comparaison des signatures moléculaires des cas et des témoins [16] et l'identification de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques.

Avancées et perspectives thérapeutiques

Traitement de l'hypoperfusion intestinale

La revascularisation est la pierre angulaire du traitement de l'IM occlusive [17]. Pour les deux modalités, endovasculaire ou chirurgicale, les succès techniques immédiats dépassent actuellement les 90 %. Si le traitement endovasculaire est associé à une morbidité moindre à court terme, il semble favoriser les récives occlusives à distance comparativement à la chirurgie vasculaire. Cette différence tend cependant à s'atténuer dans les études les plus récentes avec la mise en place de stents. Néanmoins, la comparaison des différentes techniques est délicate et explique l'absence actuelle de consensus et de recommandation.

Une vasoconstriction réflexe de l'arbre artériel splanchnique accompagne et aggrave l'IM notamment d'origine non-occlusive en réanimation. Dans ce contexte, en l'absence d'amélioration digestive après traitement de la cause du choc et en l'absence d'indication chirurgicale, la perfusion intra-artérielle (au cours d'une artériographie) d'un vasodilatateur tel que la papavérine est

recommandée (grade III) [17, 18]. Le développement de nouveaux vasodilatateurs d'administration périphérique et sélectifs de la microcirculation splanchnique pourrait ainsi trouver une place dans le traitement de l'ischémie mésentérique non-occlusive de réanimation.

/// Le développement de nouveaux vasodilatateurs périphériques sélectifs de la microcirculation splanchnique pourrait trouver une place dans le traitement de l'ischémie mésentérique non-occlusive de réanimation ///

Traitement de la translocation digestive

Le traitement de l'ischémie intestinale aiguë est une urgence dont l'objectif prioritaire est d'éviter/limiter une

nécrose intestinale irréversible et ses complications vitales. En effet, nos chiffres les plus récents dans la SURVI montrent une mortalité passant de 2 % à 35 % lorsque l'ischémie intestinale est traitée au stade de nécrose irréversible [19]. La récente analyse de notre cohorte prospective de 67 patients a permis de mettre en évidence que l'administration systématique d'une antibiothérapie par voie orale (gentamicine 80 mg/j + métronidazole 1,5 g/j) dès le diagnostic d'IM aiguë était associée à une diminution du risque de nécrose intestinale (HR = 0,16, IC 95 % : 0,03-0,62, p = 0,01), via une limitation probable de la composante septique de l'IR intestinale (pullulation/translocation bactérienne) et une optimisation de sa biodisponibilité luminale au sein du site ischémique [19]. Ainsi la stratégie thérapeutique actuelle repose sur : 1) un protocole médical incluant une antibiothérapie orale systématique pour ralentir le

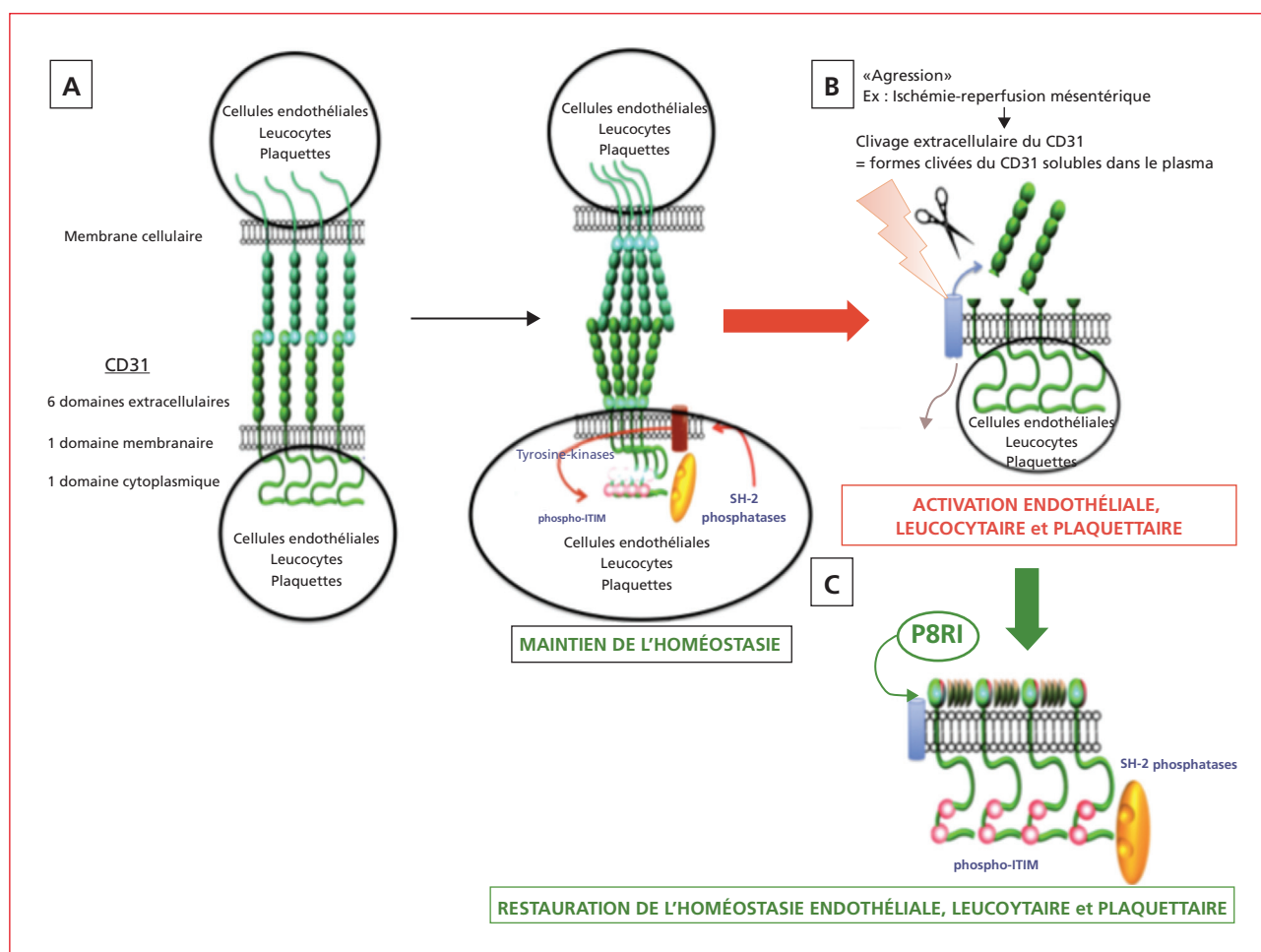


Figure 3 • Rôle du CD31 à l'interface sang/endothélium et effet d'un agoniste peptidique du P8RI dans l'ischémie/reperfusion intestinale. A) La structure du CD31 comprend 6 domaines extracellulaires, un domaine transmembranaire et une queue intracellulaire comportant deux domaines ITIM (Immunoregulatory Tyrosine based Inhibition Motif). Les liaisons trans-homophiles de plusieurs molécules de CD31 par leurs domaines extracellulaires entraînent un regroupement de la partie proximale des domaines extracellulaires puis une phosphorylation des domaines ITIM. Ces domaines ITIM phosphorylés sont capables de lier des protéines tyrosines phosphatases telles que SHP 2, jouant un rôle de régulateur inhibiteur sur l'activité cellulaire dépendant des tyrosines kinases. B) Le clivage extracellulaire du CD31 entraîne une perte de sa capacité de liaison à une autre molécule de CD31 et conduit à une activation cellulaire franche. C) Le P8RI, un agoniste peptidique du CD31 clivé, est capable de rétablir une signalisation cellulaire inhibitrice pour restaurer l'homéostasie cellulaire (état de quiescence).

processus lésionnel, 2) une revascularisation systématique chaque fois que possible, seule à même de reverser totalement les lésions, 3) une résection intestinale en cas de nécrose (figure 2).

Une antibiothérapie orale systématique ralentit l'évolution vers la nécrose dans l'ischémie mésentérique aiguë

Traitements du syndrome de reperfusion

Les polynucléaires neutrophiles et le stress oxydatif sont des acteurs lésionnels majeurs à la base physiopathologique des conséquences systémiques de l'IR intestinale. Les méthodes de post-conditionnement diminuent les lésions histologiques, les taux plasmatiques de cytokines IL-6 et TNF- α et l'activité myéloperoxydase [20]. Il s'agit de réaliser, après la période d'ischémie, un ou plusieurs cycles de reperfusion avant de débiter une reperfusion permanente. Cependant la grande majorité des candidats thérapeutiques simulant ces conditionnements (anti-oxydants, molécules antiapoptotiques, anti-inflammatoires) n'a jamais été appliquées à l'Homme [20]. En transplantation intestinale, où un intense syndrome de reperfusion intestinale s'associe aux mécanismes complexes de rejet, les anti-TNF-alpha ont montré une amélioration de l'IR intestinale et de la survie des greffons en recherche expérimentale et chez l'Homme [20, 21].

Le CD31 est une glycoprotéine transmembranaire présente à la surface des cellules endothéliales, leucocytes, plaquettes et maintenant leur homéostasie/quiescence à l'interface sang/vaisseau par des liaisons trans-homophiles [5]. En situation « d'agression » telle que le syndrome d'IR intestinale, sa partie extracellulaire est clivée, libérant un fragment soluble du CD31 dans le plasma et aboutissant à une perte de sa signalisation d'homéostasie et une activation endothéliale, leucocytaire et plaquettaire délétère sur le plan local et systémique (figure 3). L'unité INSERM U1148 a développé un agoniste peptidique, le P8RI (brevet EP16305311), capable de lier la partie extracellulaire restante du CD31 après son clivage et de restaurer sa signalisation d'homéostasie afin de limiter l'activation excessive des cellules endothéliales, leucocytes et plaquettes. Dans un modèle d'IR intestinale expérimentale chez le rat, nous avons observé un clivage marqué du CD31 suggérant un rôle important dans le processus lésionnel. Administrée par voie intraveineuse, la perfusion de P8RI avait un effet entéro-protecteur en diminuant significativement l'activation myélo-monocytaire (activité métalloprotéinase matricielle 9 et myéloperoxydase), les lésions histologiques d'IR et la translocation bactérienne (ADN d'*Escherichia coli* plasmatique quantifié par PCR). Dans l'optique d'une application chez l'Homme, l'INSERM U1148 a également mis au point une méthode unique de dosage en cytométrie de flux de la fraction clivée plasmatique du CD31 (brevet EPT2009158220).

Points clés

- Le syndrome d'ischémie-reperfusion intestinale représente un modèle de recherche interdisciplinaire incluant la gastroentérologie, aux enjeux diagnostiques et thérapeutiques majeurs.
- Un progrès médical significatif dans ce domaine est rendu possible par le développement de structures de soin et de recherche dédiées – Structures d'URgences Vasculaires Intestinales.
- Dans l'ischémie mésentérique aiguë, les données récentes de la recherche clinique rapportent que la nécrose intestinale peut être identifiée par un score diagnostique et prévenue par une antibiothérapie orale systématique.
- Dans l'ischémie-reperfusion expérimentale pré-clinique, l'administration préventive d'un agoniste peptidique du CD31 clivé (P8RI) limite les lésions de l'épithélium intestinal.
- Les perspectives de recherche sont actuellement concentrées sur l'identification de biomarqueurs diagnostiques du stade précoce et réversible de la maladie (étude SURVIBIO), ainsi que sur les thérapeutiques permettant de ralentir/limiter le syndrome de reperfusion et l'évolution vers la nécrose.

Conclusion

L'IM est aujourd'hui potentiellement réversible lorsqu'elle est diagnostiquée et traitée précocement et de façon adaptée. Cependant, elle souffre encore d'un retard voire d'un défaut diagnostique qui limite les possibilités thérapeutiques tant en gastroentérologie qu'en chirurgie cardiovasculaire ou réanimation. Le développement de structures de soins et de recherche dédiées (Structures d'URgences Vasculaires Intestinales) est un prérequis indispensable au progrès médical dans ce domaine et nourrit l'espoir d'obtenir bientôt des biomarqueurs du diagnostic précoce. Ces biomarqueurs ainsi identifiés offriront de nouvelles perspectives de recherche en identifiant de nouvelles voies physiopathologiques et de nouvelles voies de traitement du syndrome d'IR intestinale, dont les applications cliniques vont bien au-delà de l'IM aiguë que connaissent les gastroentérologues et chirurgiens digestifs.

Soutien :

le projet SURVI est soutenu financièrement par MSD-Avenir, A. Nuzzo a reçu une bourse de thèse de la Fondation de l'Avenir et une bourse de mobilité internationale de la SNFGE.

Liens d'intérêts :

A. Tran-Dinh : co-investigateur des études cliniques en lien avec SURVIBIO. A. Huguet : co-investigateur des études cliniques en lien avec SURVIBIO ; fonds de MSD

versé à l'AP-HP/financement du poste de médecin de recherche. G. Caligiuri et A. Nicoletti déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. O. Corcos : Investigateur principal et coordonnateur des études SURVIBIO (recherche de biomarqueur de l'ischémie intestinale), Investigateur principal et coordonnateur des études cliniques de recherche de critères prédictifs de nécrose ; Collaborateur de l'étude sur l'ischémie-reperfusion chez l'animal ; Fond de mécénat versé par MSDAvenir à l'AP-HP (GH Paris Nord Val de Seine) pour la recherche et l'enseignement du programme SURVI.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374(10) : 959-68.
- 2 • Nuzzo A, Huguet A, Corcos O. Modern treatment of mesenteric ischemia. *Presse Med* 2018 ; 47(6) : 519-30.
- 3 • Nuzzo A, Corcos O. Management of mesenteric ischemia in the era of intestinal stroke centers: The gut and lifesaving strategy. *Rev Med Interne* 2017 ; 38(9) : 592-602.
- 4 • Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia : Prospective study from an intestinal stroke center. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112(4) : 597-605.
- 5 • Hoang QT, Nuzzo A, Louedec L, et al. Peptide binding to cleaved CD31 dampens ischemia/reperfusion-induced intestinal injury. *Intensive Care Med Exp* 2018 ; 6(1) : 27.
- 6 • Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007 ; 28(4) : 384-93.
- 7 • Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, Paugam C, Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury : so close, yet so far. *Clin Chem Lab Med* 2018 ; 56(3) : 373-85.
- 8 • Corcos O, Castier Y, Sibert A, et al. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11(2) : 158-65 e2.
- 9 • Expert Panels on Vascular Imaging, Gastrointestinal Imaging, Ginsburg M, Obara P, Lambert DL, et al. ACR Appropriateness Criteria ((R)) Imaging of Mesenteric Ischemia. *J Am Coll Radiol* 2018 ; 15(11S) : S332-40.
- 10 • Copin P, Zins M, Nuzzo A, et al. Acute mesenteric ischemia: A critical role for the radiologist. *Diagn Interv Imaging* 2018 ; 99(3) : 123-34.
- 11 • Copin P, Ronot M, Nuzzo A, et al. Inter-reader agreement of CT features of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2018 ; 105 : 87-95.
- 12 • Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015 ; 84(12) : 2444-53.
- 13 • Sana A, Moons LM, Hansen BE, et al. Use of visible light spectroscopy to diagnose chronic gastrointestinal ischemia and predict response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13(1) : 122-30 e1.
- 14 • van Noord D, Sana A, Moons LM, et al. Combining radiological imaging and gastrointestinal tonometry: a minimal invasive and useful approach for the workup of chronic gastrointestinal ischemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25(6) : 719-25.
- 15 • Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016 ; 22(2) : 152-60.
- 16 • Holmes E, Wijeyesekera A, Taylor-Robinson SD, Nicholson JK. The promise of metabolic phenotyping in gastroenterology and hepatology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12(8) : 458-71.
- 17 • Björck M, Koelemay M, Acosta S, et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins : Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017 ; 53(4) : 460-510.
- 18 • Writing Group M, M. Writing Committee, Accf/Aha Task Force M, 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011 ; 124 (18) : 2020-45.
- 19 • Nuzzo A, Maggiori L, Paugam-Burtz C, et al. Oral antibiotics reduce intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia : a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2018 Dec 11. Doi : 10.1038/s41395-018-0389-9.[Epub ahead of print].
- 20 • Duranti S, Vivo V, Zini I, et al. Mesenteric ischemia-reperfusion: an overview of preclinical drug strategies. *Drug Discov Today* 2018 ; 23(7) : 1416-25.
- 21 • Gerlach UA, Atanasov G, Wallenta L, et al. Short-term TNF-alpha inhibition reduces short-term and long-term inflammatory changes post-ischemia/reperfusion in rat intestinal transplantation. *Transplantation* 2014 ; 97(7) : 732-9.