

MISE AU POINT / UPDATE

RÉANIMATEUR·RICE ADULTE / INTENSIVIST

Dysfonction énergétique au cours du sepsis

Energetic dysfunction in sepsis

Alexandre Pierre^{1,2*} • Raphael Favory^{1,2} • Benoit Brassart² • Arthur Durand² • Claire Bourel² • Steve Lancel¹
Sébastien Préau^{1,2}

Reçu le 2 février 2023 ; accepté le 11 septembre 2023.
© SRLF 2024.

Résumé

Le sepsis est caractérisé par une libération massive d'hormones de stress et de cytokines, qui modifient profondément le métabolisme de l'organisme au cours du temps. Dès la phase précoce du sepsis, un déséquilibre énergétique se crée. Une première phase d'atténuation du métabolisme systémique s'accompagne d'une priorisation des postes de dépense énergétique. De plus, un état catabolique s'instaure, ce qui aboutit à la libération d'énergie en puisant dans les réserves et en modifiant le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Cet état est suivi par un hypermétabolisme systémique chez les patients survivants accompagnant les processus de récupération cellulaire et s'associe à un état anabolique. En parallèle, la mitochondrie, véritable centrale énergétique de la grande majorité de nos cellules, est profondément endommagée et participe directement aux dysfonctions d'organes et au devenir des patients. La récupération mitochondriale dépend de ses voies de contrôle qualité, qui sont mises en défaut chez les patients les plus graves. Cette revue abordera des éléments de physiologie du métabolisme, détaillera les perturbations du métabolisme induites par le sepsis et discutera de l'implication de la mitochondrie dans la pathogénie du sepsis.

Mots-clés : sepsis, métabolisme, mitochondrie, dysfonction mitochondriale, voies de contrôle qualité

Abstract

Sepsis is characterised by a massive release of stress hormones and cytokines, which profoundly modify the body's metabolism, leading to an energy imbalance. An initial phase of metabolic attenuation is accompanied by a prioritization of energy expenditure. Intense catabolism is established drawing on energy reserves and modifying the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. This is followed by hypermetabolism in surviving patients accompanying the cellular recovery processes. The mitochondria, the energy powerhouse of the vast majority of our cells, is profoundly damaged and plays a direct role in organ dysfunction and patient outcomes. Mitochondrial recovery depends on its quality control pathways, which are impaired in the most severe patients. This review will cover elements of metabolic physiology, detail the metabolic disturbances induced by sepsis and discuss the involvement of mitochondria in the pathophysiology of sepsis.

Keywords: sepsis, metabolism, mitochondria, mitochondrial dysfunction, quality control pathways

Introduction

Le sepsis est un problème mondial de santé publique qui touche 49 millions de patients chaque année et qui est responsable d'un décès sur cinq dans le monde [1].

Il s'agit d'un syndrome défini comme une ou plusieurs dysfonctions d'organes menaçant le pronostic vital due à une réponse dérégulée de l'hôte à un pathogène [2]. Cette réponse est caractérisée par une libération massive d'hormones de stress et de cytokines, qui modifient

*Préau Sébastien

Université de Lille, CHU de Lille, France

✉ sebastien.preau@chu-lille.fr

La liste complète des affiliations des auteurs est disponible à la fin de l'article.



profondément le métabolisme de l'organisme. Dès la phase précoce du sepsis, une baisse des apports nutritionnels est observée en raison des signaux anorexigènes induits par l'inflammation systémique, des troubles de conscience et selon la prise en charge nutritionnelle en milieu hospitalier [3, 4]. En parallèle, le sepsis modifie la dépense énergétique résultant en un déficit énergétique [5, 6]. Il existe une atténuation du métabolisme systémique, d'autant plus marquée que les dysfonctions d'organes sont sévères. Une priorisation des postes de dépense énergétique pourrait permettre de lutter plus efficacement contre l'infection et de prévenir la mort de certaines cellules au détriment de leur fonction. De plus, un état catabolique s'instaure, ce qui aboutit à la libération d'énergie en puisant dans les réserves et en modifiant le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Lors de la phase de résolution du sepsis, un hypermétabolisme systémique chez les patients survivants accompagne les processus de récupération cellulaire et le métabolisme s'oriente vers un état anabolique. La mitochondrie, véritable centrale énergétique de la grande majorité de nos cellules, est profondément endommagée et participe directement aux dysfonctions d'organes et au devenir des patients. La récupération mitochondriale dépend de ses voies de contrôle qualité, qui sont mises en défaut face à aux situations extrêmes observées chez les patients les plus graves. Dans cette revue, nous aborderons dans un premier temps des éléments de physiologie sur le métabolisme cellulaire puis nous détaillerons la dynamique du métabolisme et sa réorientation vers le catabolisme au cours du sepsis. Enfin nous discuterons de l'implication de la mitochondrie dans les perturbations du métabolisme induites par le sepsis.

Métabolisme physiologique

Le métabolisme systémique est un processus biologique dynamique finement régulé pour maintenir à l'équilibre la balance énergétique (dépenses moins apports) à l'échelle du corps entier [7]. Le catabolisme représente les réactions de dégradation moléculaire produisant de l'énergie chimique. Au contraire, l'anabolisme utilise les ressources du catabolisme pour synthétiser des molécules de plus haute énergie. La **Figure 1** fournit l'exemple de la réaction chimique catalysée par la lactate déshydrogénase (LDH) [8].

Pour transformer l'énergie des nutriments en énergie de travail biologique, la déshydrogénation progressive des substrats énergétiques (glucides, lipides, protéines) en présence d'oxygène libère de l'énergie (catabolisme) qui est stockée à court terme sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP), véritable monnaie d'échange pour tous les organismes vivants. À chaque instant,

notre corps ne contient que 250 grammes d'ATP mais en consomme et en produit l'équivalent de son propre poids chaque jour [9]. L'énergie chimique libérée par l'hydrolyse de l'ATP en adénosine diphosphate (ADP) permet en partie la production d'une énergie thermique dissipée et d'une énergie mécanique – utilisée pour les travaux biologiques comme le maintien des gradients électrochimiques membranaires, essentiels à la survie cellulaire, et les réactions anaboliques.

Quatre-vingt-dix pour cent de l'ATP est produit au niveau de la mitochondrie à partir de l'utilisation de l'oxygène et de l'oxydation des nutriments (% de la dépense énergétique basale et équivalent énergétique en kcal/g) : glucides (50 %, 4 kcal/g), lipides (35 %, 9 kcal/g), protéines (15 %, 4 kcal/g). La mitochondrie est un petit organite de taille variable (un à dix μm), composé de membranes interne et externe qui délimitent l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale (**Figure 2**) [10, 11]. Le génome mitochondrial est localisé dans la matrice sous la forme d'un petit ADN circulaire et code plusieurs sous-unités de la chaîne de respiration mitochondriale (CRM). L'ADN mitochondrial, non protégé par des histones, est particulièrement sensible au stress oxydant induit par la chaîne de respiration mitochondriale elle-même, favorisant les mutations et la dysfonction mitochondriale. La membrane externe est perméable aux petites molécules (< 5 kDa) par des porines tandis que la membrane interne est imperméable. Des transporteurs, présents sur les membranes externe et interne, permettent l'import des substrats énergétiques et composants mitochondriaux vers la matrice mitochondriale. La membrane interne accueille la CRM, également nommée chaîne de transport des électrons, et le complexe permettant la synthèse de l'ATP. Le catabolisme du glucose (glycolyse) et des lipides (β -oxydation des acides gras) aboutit à la formation d'acétyl-CoA, intermédiaire métabolique du cycle de Krebs (*tricarboxylic acid*, TCA) dans la matrice mitochondriale. Pour être oxydés, les acides gras sont métabolisés en acyl-CoA et nécessitent leur transformation transitoire en acyl-carnitine afin de traverser les membranes mitochondriales. Le catabolisme des protéines rejoint le cycle TCA notamment par la glutamine après une métabolisation en α -cétoglutarate (α -*kéto-glutarate*, α -KG). Le cycle TCA génère via des réactions d'oxydoréduction des donneurs d'électrons pour le fonctionnement de la CRM : ce sont *Nicotinamide Adenine Dinucleotide hydrogen* (NADH, H^+) et *Flavin Adenine Dinucleotide Hydrogen* (FADH₂). Le passage des électrons à travers les quatre complexes (I à IV) de la CRM permet le transfert des protons (ΔpH) de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire créant un gradient électrochimique ($\Delta\Psi\text{m}$). C'est une forme intermédiaire de stockage d'énergie utilisée par la F_0F_1 -ATP synthase. La F_0F_1 -ATP synthase est le com-

plexe enzymatique avec une région transmembranaire (F_0) et une région matricielle (F_1) qui couple la synthèse de l'ATP avec la translocation transmembranaire de protons de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale. Le passage des protons à travers F_0 génère une force motrice permettant la rotation de F_1 qui phosphoryle l'ADP en ATP – phosphorylation oxydative [12]. L'apport d'oxygène est nécessaire pour le fonctionnement du complexe IV en agissant comme l'accepteur final d'électrons. Des molécules proches de l'oxygène comme le monoxyde de carbone (CO) ou le monoxyde d'azote (NO) peuvent prendre la place de l'oxygène et inhiber le fonctionnement de la CRM.

Afin d'assurer son intégrité structurelle et fonctionnelle, les mitochondries s'organisent selon le type cellulaire en unités individuelles ou en réseau mobile d'une centaine à plusieurs milliers d'unités par cellule. L'ensemble des mitochondries d'une cellule définit la population mitochondriale qui est hétérogène [13] et hautement dynamique grâce aux voies de contrôle qualité de la mitochondrie (mtQC). Des cycles de fusion et de fission permettent de mettre en commun les composants mitochondriaux (fusion) – stimulant alors la fonction bioénergétique – ou

d'isoler les mitochondries défectueuses (fission) [14]. La mitophagie est la dégradation spécifique des mitochondries dysfonctionnelles par autophagie – processus de dégradation massive des composants cellulaires endommagés via son englobement par une double membrane nommée autophagosome, fusionnant *in fine* avec des lysosomes. Ce processus, indispensable à l'homéostasie cellulaire, est hautement conservé à travers l'évolution [15, 16]. La biogénèse mitochondriale est la synthèse de nouvelles mitochondries à partir de celles existantes, améliorant ainsi le métabolisme cellulaire [17].

Les 10 % d'ATP restants sont produits par des voies bioénergétiques moins performantes mais plus rapides que la phosphorylation oxydative, principalement la glycolyse qui se déroule dans le cytoplasme et ne nécessite pas d'utilisation d'oxygène (Figure 2) [18, 19]. Le glucose extracellulaire entre dans la cellule par un transport *Glucose transporter* (GLUT), sous l'action de l'insuline si la cellule est insulino-dépendante. Après une série de réactions enzymatiques, la glycolyse produit au total 2 molécules d'ATP, 2 molécules de NADH, H^+ et du pyruvate comme métabolite final. Ensuite, le pyruvate

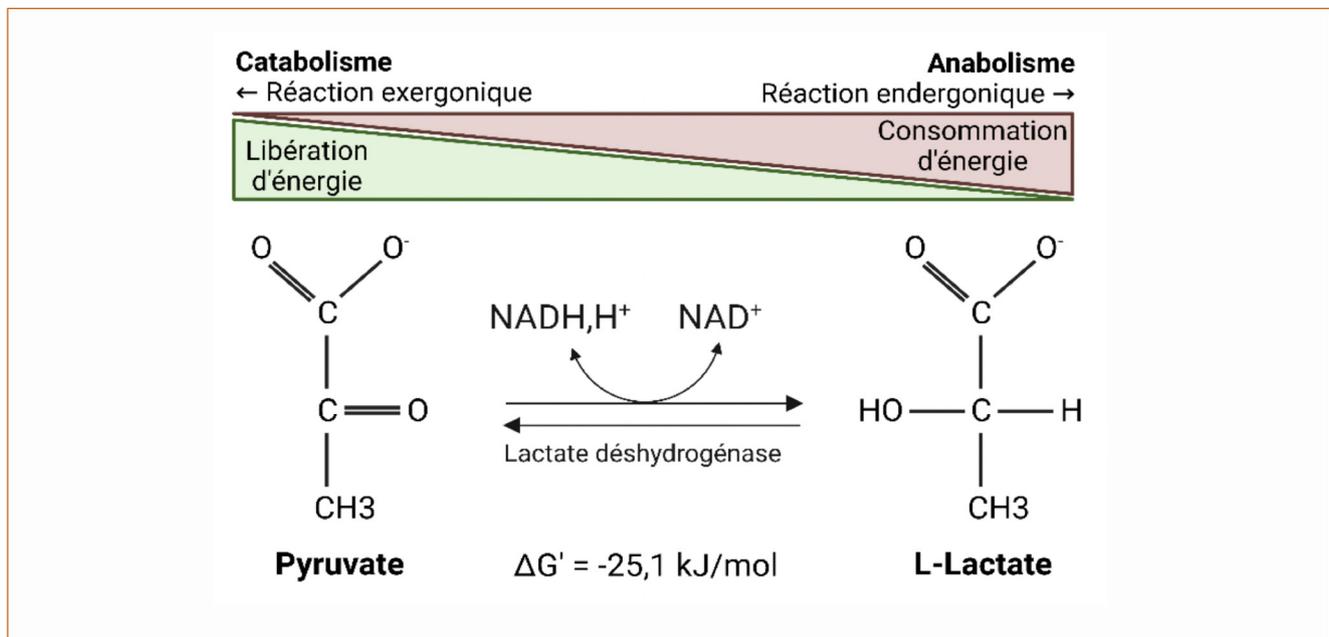


FIGURE 1 - Exemple d'une réaction chimique du métabolisme catalysée par la lactate déshydrogénase

L'oxydation du L-lactate en pyruvate correspond à une réaction de déshydrogénation où le substrat perd un proton et un électron au profit d'une coenzyme et libère de l'énergie (réaction catabolique).

$\Delta G'$: énergie libre de Gibbs, représentant l'énergie libérée ou consommée lors d'une réaction chimique en kJ/mol (kilojoule par mole)

NAD^+ : Nicotinamide Adenine Dinucleotide (accepteur d'électrons ou oxydant)

NADH, H^+ : NAD^+ hydrogen (donneur d'électrons ou réducteur).

est soit réduit en lactate par la LDH dans le cytoplasme (avec un ratio de 1 pour 10 en faveur de la formation du lactate) soit oxydé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase (PDH) dans la matrice mitochondriale puis métabolisé par le TCA. Le lactate est un véritable substrat énergétique via ses navettes entre les organes, cellules ou même au sein d'une cellule [20]. En effet, le lactate peut être transporté dans la matrice mitochondriale via son oxydation en pyruvate et rejoindre le TCA pour la phosphorylation oxydative (navette intra-cellulaire). Physiologiquement, c'est le cas du stress cellulaire induit par l'exercice physique par exemple. Le lactate peut également être recyclé en glucose (néoglucogénèse) au niveau hépatique par le cycle de Cori. Enfin, le lactate produit dans un premier organe peut être consommé dans un deuxième organe selon un gradient de concentration (navette inter-organe) [21].

Dynamique du métabolisme systémique au cours du sepsis

La dépense énergétique est déterminée par le métabolisme basal (environ 70 %), l'activité physique (20 %) et la thermogénèse liée aux aliments (10 %). Ces deux derniers paramètres étant limités ou contrôlés à la phase précoce du sepsis, la dépense énergétique est donc un reflet du métabolisme basal du corps entier. La calorimétrie indirecte mesure précisément et en continu les échanges gazeux du corps : la consommation d'oxygène (VO_2) et la production de CO_2 (VCO_2) permettent le calcul de la dépense énergétique (équation de Weir) [22]. La VO_2 s'interprète selon l'oxygène disponible aux tissus : autrement dit, le transport artériel en oxygène (TaO_2) ou la pression tissulaire en oxygène (PtO_2) sont des paramètres à prendre en compte pour interpréter la

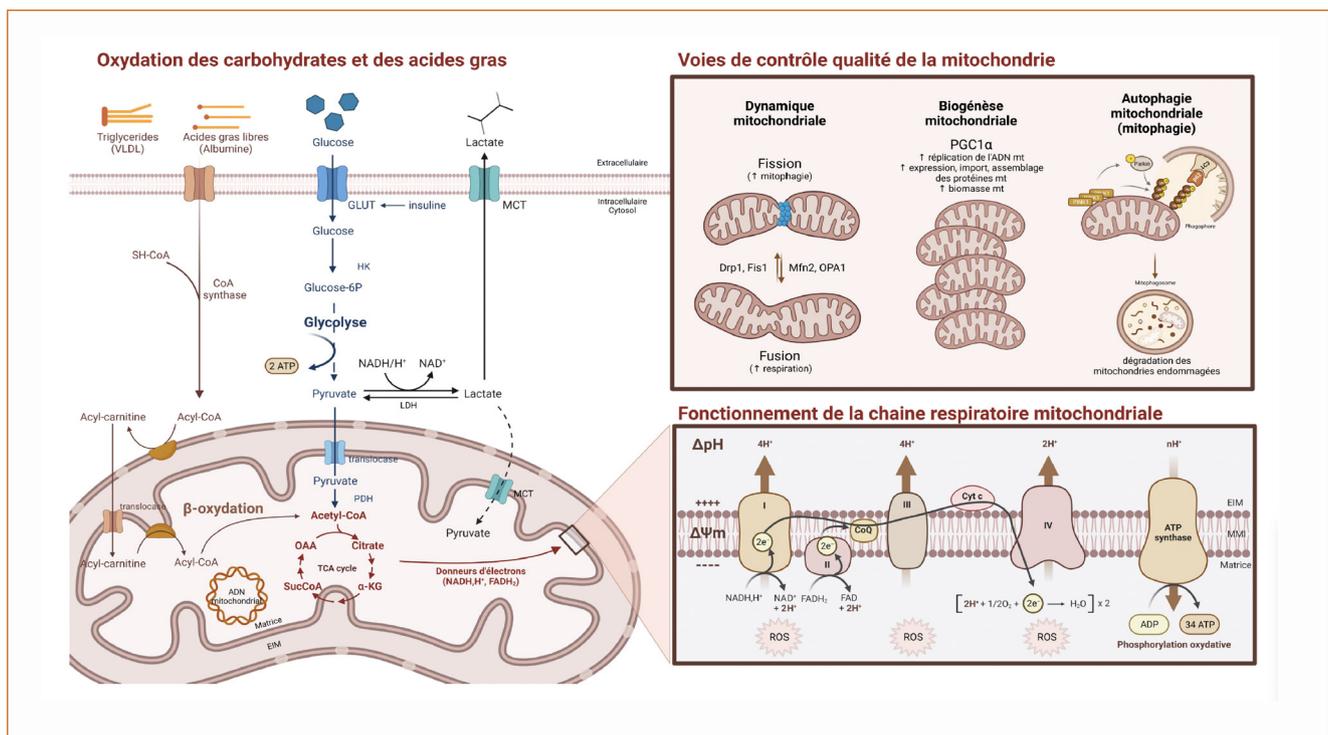


FIGURE 2 - Catabolisme cellulaire et homéostasie mitochondriale.

Le panel de gauche représente les voies d'oxydation des substrats énergétiques (glucose et acides gras).

Les panels de droite représentent le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et des voies de contrôle qualité de la mitochondrie.

CoA ou SH-CoA : coenzyme A ; VLDL : Very-low-density lipoprotein ; TCA cycle : tricarboxylic acid cycle pour cycle des acides tricarboxyliques ; FAD : flavin adenine dinucleotide ; $FADH_2$: FAD hydrogen ; OAA : oxaloacétate ; α -KG : alpha-ketoglutarate ; SucCoA : succinyl-CoA ; GLUT : Glucose transporters ; HK : hexokinase ; PDH : pyruvate deshydrogénase ; MCT : monocarboxylate transporter ; ROS : reactive oxygen species pour espèces réactives de l'oxygène ; $\Delta\psi_m$: potentiel de membrane mitochondriale ; ΔpH : gradient de protons, I, II, III, IV : complexes I à IV.

VO_2 . L'extraction tissulaire en oxygène est calculée par le rapport de la VO_2 sur le TaO_2 . Elle dépend principalement de la capacité de la microcirculation à distribuer le sang oxygéné vers les tissus selon leurs besoins et de la capacité des mitochondries à consommer l'oxygène.

Atténuation de la réaction métabolique systémique lors de la phase précoce

Lors d'une infection bactérienne sans dysfonction d'organe ou d'une exposition toxique (induite par l'administration de lipopolysaccharides (LPS) d'*E. Coli* chez un sujet sain), la dépense énergétique augmente de 55 % par rapport à son état basal [23, 24]. De façon intéressante, la dépense énergétique augmente modérément (+ 24 %) lors du sepsis (infection avec dysfonctions d'organes) et n'augmente pas ou peu (+ 2 %) lors du choc septique [23], indépendamment du TaO_2 . Le statut métabolique des

patients septiques est associé à leur pronostic. Malgré la restauration du TaO_2 , la VO_2 reste basse chez les non-survivants alors qu'elle augmente chez les survivants [25]. De façon similaire, dès les premières 24 heures suivant l'intubation orotrachéale de patients souffrant de sepsis, une pente négative de VO_2 mesurée en continue sur deux heures est constamment observée chez les non-survivants et cette pente était plus élevée chez ces derniers [26]. Dans l'étude de Kao *et al.*, les patients avec les VO_2 les plus faibles décédaient et avaient une dégradation protéique et une clairance du glucose plus lentes que les patients hypermétaboliques [27].

Ce phénomène, également décrit de longue date par d'autres auteurs [28], est connu sous le terme d'atténuation métabolique au cours du choc septique (Figure 3). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le sepsis induirait une sorte d'hibernation afin de protéger les organes des dommages inflammatoires et oxydants

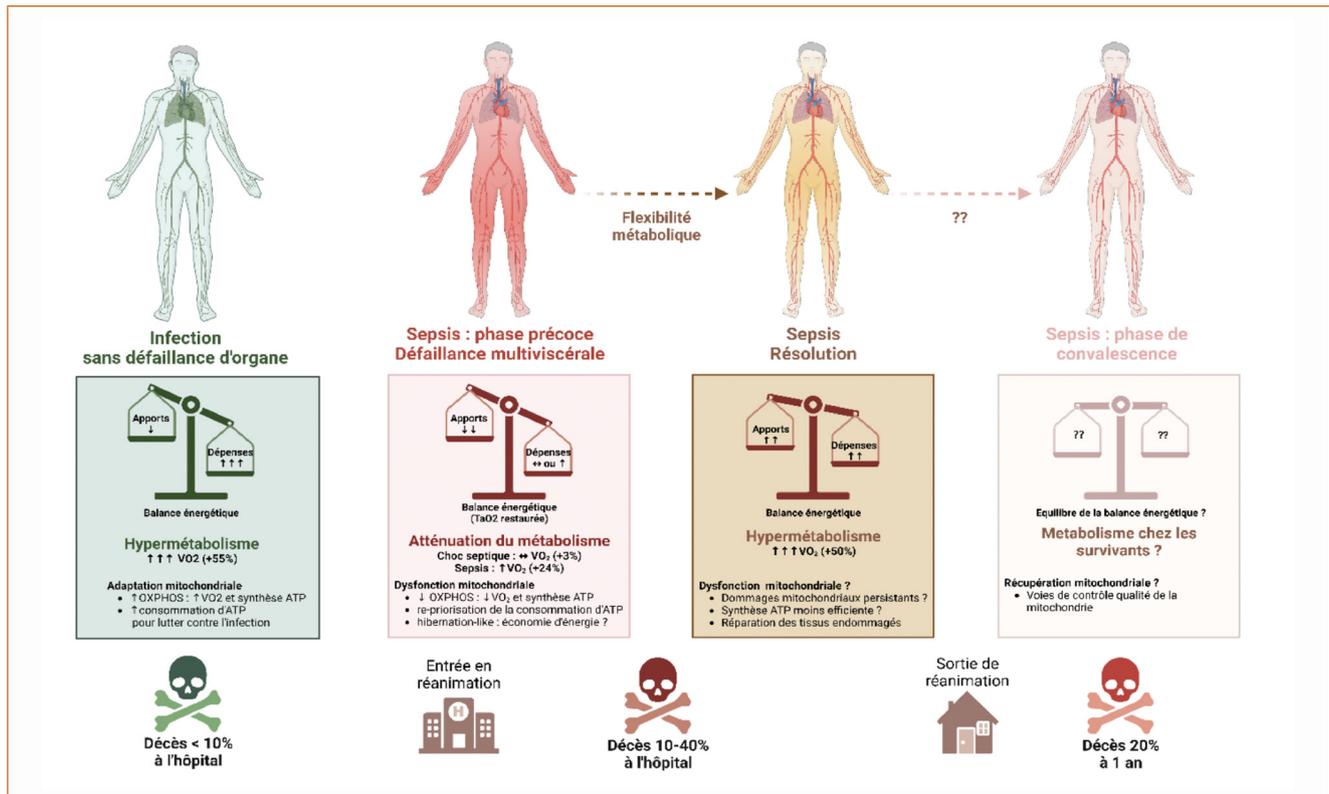


FIGURE 3 - Métabolisme des états infectieux

Le panel de gauche résume les caractéristiques du métabolisme et le pronostic des patients, de gauche à droite :

- lors d'une infection sans défaillance d'organe ;
- lors de la phase précoce du sepsis ou choc septique ;
- lors de la résolution du sepsis et lors de la phase de convalescence.

OXPHOS : phosphorylation oxydative, VO_2 consommation systémique d'oxygène.

[29]. La diminution régulée de la respiration mitochondriale contribuerait aux économies d'énergie, comme observée chez les mammifères hibernants [30]. La production d'ATP serait repriorisée vers les processus cellulaires essentiels (comme le maintien des potentiels de membrane) pour augmenter les chances de survie cellulaire au détriment de leur fonction [31]. Malgré la relative diminution de la VO_2 et la production tissulaire d'ATP, le sepsis engendre peu de mort cellulaire et si elle a lieu, il s'agit plus d'apoptose que de nécrose [32]. Ainsi, la défaillance multiviscérale observée à la phase très précoce du sepsis pourrait être, au moins en partie, une adaptation métabolique protectrice médiée par la libération des hormones de stress dans un premier temps. Chez les patients les plus graves, la dysfonction mitochondriale deviendrait délétère dans un second temps pérennisant la défaillance des organes [33]. D'autres auteurs suggèrent que la diminution de la dépense énergétique basale et de la VO_2 serait en lien directement avec les dommages mitochondriaux engendrés par le stress inflammatoire et oxydant. La dysfonction mitochondriale participerait ainsi directement à la dysfonction des organes [34]. Au-delà de ces hypothèses, la présence d'altérations mitochondriales dans les tissus ou cellules circulantes est associée à un mauvais pronostic au cours du sepsis chez les humains (cf. section *Métabolisme mitochondrial au cours du sepsis*).

Hypermétabolisme systémique lors de la phase de résolution

Lors de la résolution du sepsis, la dépense énergétique liée à l'activité physique et à la thermogénèse induite par l'alimentation augmente rendant l'interprétation plus difficile de la dépense énergétique liée au métabolisme basal. Néanmoins, en mesurant longitudinalement les contenus en glucides, lipides et protéines du corps entier et les apports énergétiques, Uehara *et al.* calculaient la balance énergétique et ainsi déduisaient la dépense énergétique totale. Ainsi, les auteurs montraient que la dépense énergétique liée au métabolisme basal augmentait la deuxième semaine suivant le sepsis jusqu'à 2 fois la valeur de la première semaine [35]. De la même façon, la dépense énergétique des survivants augmentait de plus de 50 % [23]. Au cours de la COVID-19, cette phase d'hypermétabolisme était particulièrement marquée : la dépense énergétique continuait d'augmenter progressivement jusqu'à 3 semaines [36]. Ainsi, la flexibilité métabolique d'un individu [37], c'est-à-dire sa capacité à évoluer d'une situation de sidération métabolique avec dysfonction mitochondriale vers une phase d'hypermétabolisme avec récupération mitochondriale, serait un déterminant majeur de la régression des défaillances d'organes et de la survie (**Figure 3**) [34].

Métabolisme systémique lors de la phase de convalescence

Enfin, peu de données de calorimétrie indirecte sont disponibles chez les patients en ventilation spontanée pour des raisons techniques (mesure en circuit ouvert [38]). Rousseau *et al.* montraient en 2022 que la dépense énergétique basale mesurée était d'environ 23 kcal/kg/jour chez des survivants la première semaine suivant la sortie de réanimation. Cette dépense survenait dans un contexte d'inflammation de bas grade et était bien en dessous de la dépense énergétique basale prédite à 30 kcal/kg/jour [39]. Si la VO_2 revient ensuite à son niveau de base chez les survivants au sepsis dans des modèles expérimentaux animaux, la récupération mitochondriale n'est pas pour autant complète [40, 41]. La production d'énergie serait moins efficace et une dysfonction mitochondriale pourrait être impliquée dans les conséquences physiques ou mentales après la réanimation. Néanmoins, peu de données sont disponibles dans la littérature sur ce nouveau champ de recherche [42].

Réorientation du métabolisme au cours du sepsis

Face à la réduction des apports énergétiques, la balance énergétique se négative très précocement. La libération massive des hormones de stress (cortisol, catécholamines, glucagon) conduit à la production importante de substrats énergétiques, principalement de glucose, de lactate, d'acides gras et d'acides aminés, reflétés par l'augmentation de leur forme circulante dans le plasma [43–47]. Un état pro-catabolique s'instaure dans les organes, ce qui permet d'assurer cette production et de favoriser la consommation d'énergie. La consommation d'énergie est alors repriorisée pour les fonctions cellulaires essentielles à la survie à court terme, comme la réponse immunitaire [48], les pompes Na^+/K^+ ATPases ou la réparation de l'ADN nucléaire soumis au stress oxydant [48], afin de préserver l'intégrité cellulaire [31]. Ces adaptations permettraient de prévenir la nécrose des organes et d'accroître le potentiel de récupération chez les survivants [42]. En parallèle, les hormones et les voies de signalisation favorisant l'anabolisme sont régulées de façon négative (par exemple, réorientation de la synthèse des protéines comme les protéines de la phase aiguë [49]). Un état proche du jeûne se développe avec cependant des altérations spécifiques du métabolisme glucidique, lipidique et protéique induites par le sepsis (**Figure 4**). Peu d'études se sont intéressées à la dynamique temporelle de la répartition de la dépense énergétique basale liée à l'utilisation des protéines, des lipides ou des glucides. Occhiali *et al.* observaient en 2022 un changement du profil de consommation des macronutriments à partir du quatrième jour. Entre le premier jour et le troisième jour, les protéines représen-

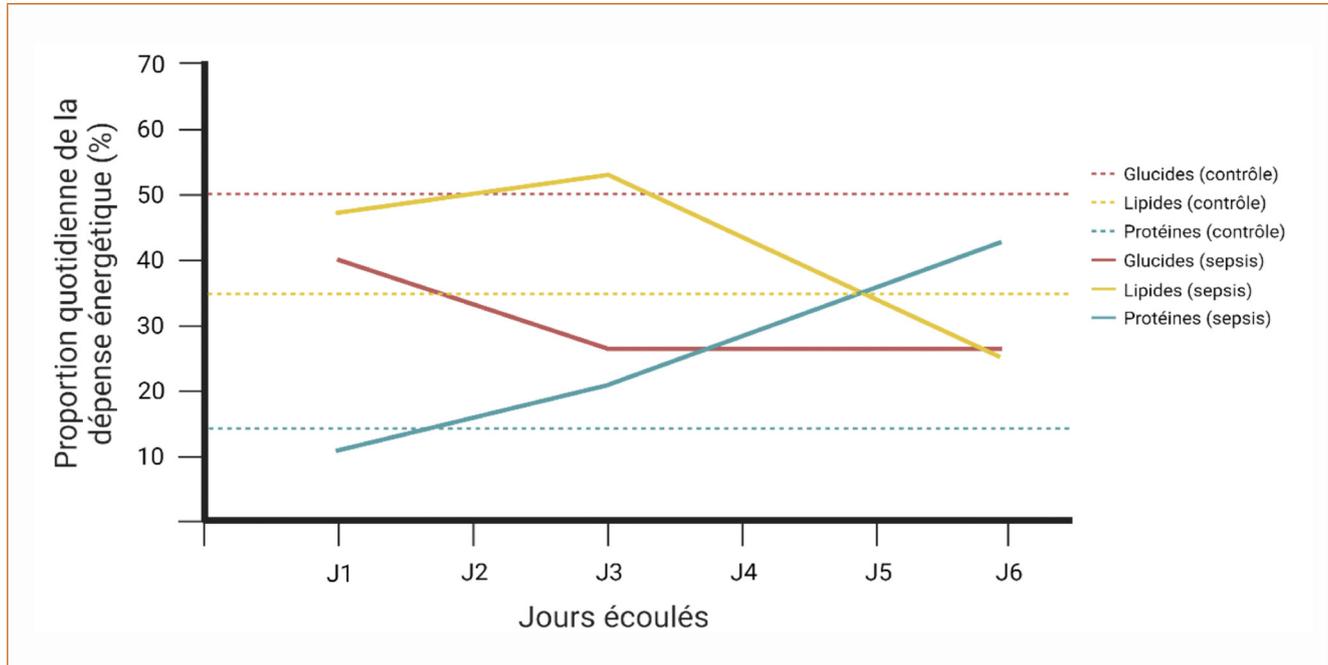


FIGURE 5 - Répartition de la dépense énergétique basale au cours du temps de sujets sains (ligne en pointillé) et de patients atteint de sepsis au cours de la première semaine d'hospitalisation en réanimation (ligne pleine).

Consommation de glucides en rouge, de lipides en jaune et de protéines en bleu.

Représentation des résultats des patients « sepsis » issue de l'étude de Occhiali *et al.* 2022 (DOI : 10.1038/s41430-021-01012-2) obtenus par calorimétrie indirecte, calcul par équation de Frayn et correction sur les pertes urinaires d'azote quotidiennes.

la fonction des hépatocytes périportaux. La réduction soudaine des doses d'insulinothérapie, l'absence d'hyperglycémie sous perfusion de catécholamines ou l'hypoglycémie sont indicateurs de la survenue d'une défaillance hépatique. De la même façon, les acides aminés glucoformateurs ne sont plus consommés par le cycle de l'urée (détoxification hépatique) et les taux plasmatiques d'ammonium s'élèvent [60].

Métabolisme du lactate au cours du sepsis

Le lactate, métabolite du pyruvate produit par la glycolyse, est connu pour sa signification pronostique au cours du sepsis. L'hyperlactatémie prédit la mortalité de façon robuste, indépendante, « dose- et temps-dépendant » [61–65]. Si l'élévation plasmatique du lactate reflète la gravité du sepsis, le lactate est rarement un métabolite toxique mais plus souvent un substrat énergétique. En 2001, Mizock définissait « deux lactates » pour expliquer l'hyperlactatémie : (1) celui associé à l'état de choc circulatoire et (2) celui associé au stress [66].

1. Lors d'une inadéquation des apports aux besoins tissulaires en oxygène (état de choc), l'hypoxie engendre

une production de lactate par glycolyse responsable d'une acidose métabolique, qui reste encore mal comprise actuellement [46, 67, 68]. Néanmoins, il ne s'agit pas de l'unique mécanisme de production de lactate au cours du sepsis.

2. Une hyperlactatémie peut persister alors que le TaO_2 et la PtO_2 sont restaurés. Par exemple, lorsque la cellule est incapable d'utiliser l'oxygène au niveau de la CRM (dysoxie), principalement en raison d'une dysfonction mitochondriale, la production de lactate est augmentée. L'activation des récepteurs adrénergiques par les catécholamines augmente également la production de lactate via la glycolyse en stimulant la pompe Na^+/K^+ ATPase. Le muscle squelettique, organe ayant une grande densité de récepteur β -2-adrénergique, est un des principaux producteurs de lactate au cours du sepsis [69–71]. Le poumon agressé est également producteur de lactate. Dès 1997, De Backer *et al.* et Kellum *et al.* démontraient qu'il existait une production pulmonaire de lactate 46 fois plus élevée en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui n'était pas corrélée avec la lactatémie artérielle suggérant différents profils de production et de consommation du

lactate [72, 73]. Les cellules immunitaires participent également à la libération de lactate dans le sang lors du passage d'un état quiescent (produisant l'ATP par OXPHOS) vers un état activé (glycolyse). Cependant cet effet est limité en raison d'une biomasse relativement faible par rapport aux autres organes producteurs de lactate [74]. Loin d'être un « cul-de-sac » métabolique, le lactate produit par certains organes est consommé par d'autres comme le cœur ou le cerveau selon un gradient de concentration, ce sont les navettes inter-organes [21]. Par exemple, le cœur et le cerveau sont des consommateurs préférentiels du lactate [75, 76]. Les tissus insulino-résistants tirent également avantage de cette situation. Au cours du sepsis, le lactate produit par le muscle est également intensément recyclé par le foie via le cycle de Cori. S'il est possible que le lactate puisse être produit et consommé au sein d'une même cellule, cela reste à démontrer au cours du sepsis. Enfin, l'administration exogène de lactate de sodium hyperosmolaire a également montré des bénéfices potentiels en termes de modulation de l'inflammation, et de protection rénale, endothéliale et circulatoire au cours du sepsis [77–81].

Métabolisme des lipides au cours du sepsis

Les principales réserves énergétiques sont issues du tissu adipeux sous forme de triglycérides, représentant jusqu'à 40 jours de dépense énergétique [82]. Le métabolisme lipidique au cours du sepsis est caractérisé par une augmentation de la libération des lipides et une diminution relative de leur oxydation mitochondriale. Les hormones de stress (cortisol, catécholamines, glucagon) participent directement à la lipolyse intense – hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux en glycérol et acides gras libres. Les taux plasmatiques de triglycérides et d'acides gras libres étaient plus élevés chez les survivants que les non-survivants [83]. Les lipides sont ainsi rendus disponibles pour apporter théoriquement l'énergie nécessaire aux tissus devenus insulino-résistants comme les muscles squelettiques [84, 85]. L'insulino-résistance favorise également les signaux pro-lipolytiques. La libération d'acides gras libres stimule physiologiquement le récepteur nucléaire PPAR α au cours du jeûne. PPAR α est un facteur de transcription des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique stimulant la β -oxydation et la production de corps cétoniques [86]. Au cours du sepsis, PPAR α est régulé négativement en comparaison au jeûne [87], pouvant expliquer le défaut d'oxydation des acides gras libres et leur accumulation. Le transport des acides gras sous la forme d'acylcarnitines – estérification des acides gras à chaîne longue afin de passer du cytosol vers la matrice mitochondriale – serait entravé.

Cette situation aboutirait à une stéatose « aiguë » des organes comme le foie participant alors à la dysfonction cellulaire et mitochondriale par lipotoxicité. Le défaut d'oxydation des acides gras participerait directement à la cardiopathie septique [88–90] et expliquerait une part de la mortalité hospitalière [91–93]. Récemment, Jennaro *et al.* démontraient que l'élévation plasmatique de l'acétylcarnitine prédisait l'évolution défavorable de patients en choc septique [47]. Enfin, les corps cétoniques – principalement issus du métabolisme des acides gras au niveau hépatique (cétogenèse) – sont consommés par les organes périphériques afin d'épargner l'utilisation du glucose et la dégradation des protéines en situation de jeûne prolongé [94]. Néanmoins la production des corps cétoniques est sévèrement altérée au cours du sepsis [95] et d'autant plus chez les sujets maigres par rapport aux sujets obèses [96]. L'administration exogène de corps cétoniques améliore la faiblesse musculaire au cours d'un modèle de sepsis murin réanimé et serait un traitement prometteur pour améliorer le pronostic des patients [97].

Métabolisme des protéines au cours du sepsis

Le muscle squelettique représente 30 à 40 % du poids corporel et contient la majorité des protéines de l'organisme (environ 7 kg). S'il s'agit également d'une potentielle réserve énergétique, elle n'a pas pour but d'être utilisée physiologiquement. Le jeûne entraîne une diminution de la masse maigre uniquement s'il est prolongé. Au cours du sepsis, une atrophie musculaire est rapidement observée en raison d'une protéolyse induite par les médiateurs de stress précédemment décrits [98]. Les acides aminés libérés, en particulier la glutamine et l'alanine, permettent d'approvisionner la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, la néoglucogénèse hépatique (cycle de Cahill) et rénale, la production entérocytaire de citrulline (impliquée dans le métabolisme du NO) et la prolifération et activation des cellules immunitaires. Alors que le flux d'acides aminés augmente rapidement, les taux plasmatiques restent bas en raison d'une consommation intense au niveau splanchnique [99]. L'élévation plasmatique de la glutamine et d'autres acides aminés est associée au décès ou au développement d'une maladie chronique des soins intensifs (*chronic critical illness*), définie par la persistance d'une dysfonction d'organe au cours d'un séjour de plus de 14 jours en réanimation [47, 100]. Si cette protéolyse est un mécanisme adaptatif de survie, elle participe néanmoins à la faiblesse musculaire fréquemment observée en réanimation [42, 101]. Dépendant du temps et des organes, certaines voies de dégradation protéique seraient suractivées et d'autres insuffisamment activées [102]. De plus, la pérennisation

de la protéolyse musculaire pourrait être favorisée par un défaut de bascule vers la consommation de corps cétoniques (cf. section *Métabolisme des lipides au cours du sepsis*). Chapple *et al.* démontraient récemment que lors d'un test d'administration de protéines, les patients de réanimation en ventilation mécanique avaient une diminution de 60 % de la capacité de synthèse des protéines myofibrillaires de muscle squelettique en comparaison à des sujets sains, sans altération de la digestion ou de l'absorption, suggérant une résistance à l'anabolisme [103]. À ce jour, aucune étude randomisée contrôlée de bonne qualité et de grande envergure n'a démontré le bénéfice d'apporter des quantités élevées de protéines chez les patients atteints de sepsis. Les recommandations de la société européenne pour la nutrition clinique et le métabolisme (ESPEN) sur la nutrition des patients en réanimation indiquent qu'un apport protéique de 1,3 g/kg/jour devrait être délivré progressivement [4].

Métabolisme mitochondrial au cours du sepsis

L'observation de la population mitochondriale chez l'Homme au cours du sepsis est difficile en raison de la nécessité d'extraire les cellules ou tissus de leurs milieux pouvant modifier leurs caractéristiques. Les prélèvements sanguins (cellules circulantes : plaquettes et cellules mononucléées circulantes (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), des biopsies tissulaires de sujets vivants (principalement muscle squelettique, tissu métabolique le plus simple d'accès) ou de sujets décédés (principalement foie, rein et cœur : en *post-mortem* immédiat) ont permis d'étudier la fonction, l'ultrastructure et les voies de contrôle qualité des mitochondries. Les études expérimentales animales ont également apporté une meilleure compréhension du métabolisme mitochondrial et ont souligné des pistes thérapeutiques. Néanmoins, elles restent imparfaites en raison de la limite des espèces ou des modèles expérimentaux [104]. Les méthodologies étaient hétérogènes, par exemple, l'utilisation de la randomisation et de la mise en aveugle des investigateurs étant parfois impossible ou manquante. La modélisation expérimentale du sepsis est parfois peu élaborée, c'est-à-dire reflétant de façon imprécise la maladie humaine, comme les modèles d'injection de lipopolysaccharides (LPS) ou de sepsis non réanimé (par exemple, sans utilisation d'une antibiothérapie ou de remplissage vasculaire). De ce fait, nous attirons l'attention du lecteur sur la fragilité des connaissances actuelles sur le sujet. À l'avenir, de nouvelles approches innovantes comme l'ingénierie tissulaire – consistant à reproduire *in vitro* le tissu fonctionnel d'un individu – permettront peut-être de mieux comprendre la physiopathologie du sepsis [105].

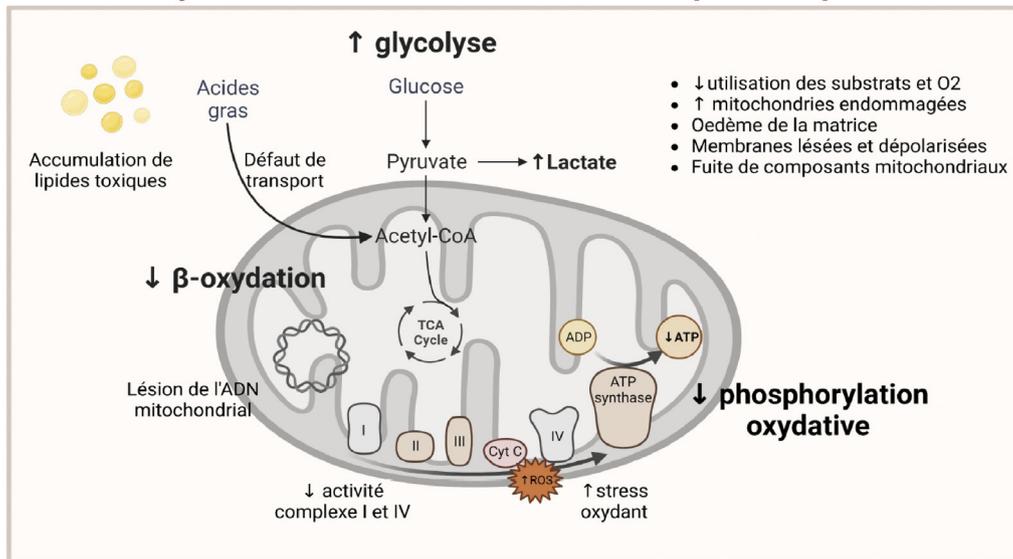
Métabolisme mitochondrial des organes solides au cours du sepsis

Gasparetto *et al.* décrivaient pour la première fois en 1983 une dysfonction mitochondriale du muscle squelettique humain lors d'un choc septique, survenant au cours d'une hypoxie tissulaire [106]. Néanmoins, cette observation reposait alors sur un unique patient non représentatif du syndrome. Par la suite, Boekstegers *et al.* ont démontré en 1991 que la pression musculaire en oxygène était préservée ou augmentée au cours du sepsis avec défaillance multiviscérale, tandis que la consommation musculaire en oxygène était diminuée suggérant un défaut d'utilisation de l'oxygène [107, 108]. Dans ces conditions, de nombreuses études ont montré de profondes altérations de la respiration mitochondriale musculaire chez l'Homme [109–112]. En 2002, Brealey *et al.* démontraient que la défaillance bioénergétique des muscles squelettiques était associée à un mauvais pronostic et que l'activité du complexe I était inversement corrélée à la gravité du choc septique. La dysfonction mitochondriale prédominerait sur le complexe I de la CRM et son inhibition serait due à des réactions irréversibles d'oxydation et de nitration par excès d'espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species*, ROS) et de l'azote. De plus, il existait une déplétion du donneur d'électrons NADH,H⁺ substrat du complexe I [113] (Figure 6). L'altération de la phosphorylation oxydative est un dénominateur commun à la dysfonction des organes au cours du sepsis, largement décrit dans la littérature pour le diaphragme, le rein, le foie, le cœur et le cerveau [34]. L'intégrité structurelle de la mitochondrie étant essentielle à sa fonction, la morphologie des mitochondries de patients septiques est caractérisée de façon inconstante par un élargissement des mitochondries qui apparaissent hydropiques en lien avec un œdème matriciel et des lésions des membranes (rupture des crêtes, invagination dans d'autres organelles, vacuolisation des membranes). La densité mitochondriale est également souvent diminuée [109, 114–116]. L'haplogroupe de l'ADN mitochondrial – dépendant de l'origine maternelle des populations – joue également un rôle dans la dysfonction mitochondriale et le pronostic des patients [117–120]. Par exemple, dans une série prospective de 194 patients septiques en Espagne, l'haplogroupe JT était associé à une meilleure survie à 1 mois (+ 20 %) et une meilleure activité du complexe IV de la CRM des plaquettes par rapport à l'haplogroupe non-JT [118, 121].

Métabolisme mitochondrial des cellules sanguines au cours du sepsis

Les cellules sanguines circulantes ont un profil mitochondrial différent des organes solides. L'activité mito-

Dysfonction mitochondriale induite par le sepsis



Défaut des voies de contrôle qualité de la mitochondrie

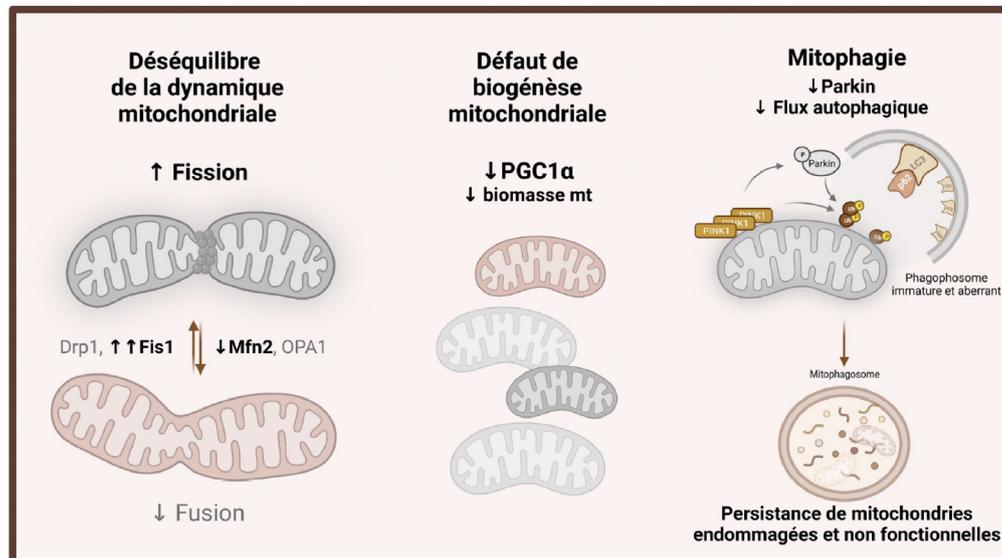


FIGURE 6 - Altérations mitochondriales au cours du sepsis.

Le panel du haut résume les caractéristiques fonctionnelles et morphologiques de la population mitochondriale.

Le panel du bas résume les anomalies des voies de contrôle qualité de la mitochondrie.

Cyt c : cytochrome c ; *ROS* : reactive oxygen species pour espèces réactives de l'oxygène ; *Drp1* : Dynamin-related protein 1 ; *Fis1* : mitochondrial Fission 1 protein ; *Mfn2* : Mitofusin 2, *OPA1* : optic atrophy 1 ; *PGC1α* : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha ; *PINK1* : PTEN-induced kinase 1 ; *LC3* : microtubule associated protein 1 Light Chain 3.

chondriale des plaquettes ne semble pas prédire les changements observés dans les organes comme le muscle squelettique [122]. Si l'activité des complexes I et IV des plaquettes de patients septiques est diminuée par rapport à des sujets sains [121, 122], une augmentation de la respiration basale et maximale est retrouvée chez les non-survivants par rapport aux survivants au sepsis [123, 124]. Ce changement métabolique (nommé « *coated platelets* »), dynamique dans le temps, serait en lien avec une hyperactivation plaquettaire et un phénotype hautement procoagulant [125].

Les cellules immunitaires – utilisant la phosphorylation oxydative comme source principale d'énergie à l'état de quiescence – activent pour la plupart une bascule métabolique vers la glycolyse lors de leur activation. C'est le cas par exemple des macrophages pro-inflammatoires et des granulocytes, favorisant la phagocytose ou l'explosion oxydative (*oxidative burst*) [48]. La plasticité métabolique des cellules immunitaires, c'est-à-dire leur capacité à changer de phénotype énergétique au cours du temps selon les signaux environnementaux, est essentielle à leur bon fonctionnement. La perte de cette propriété serait responsable en partie de l'immunodépression fréquemment observée au cours du sepsis [126, 127]. Enfin, les PBMCs des non-survivants, comprenant les lymphocytes et les monocytes, souffrent d'une augmentation de la respiration de fuite (respiration liée au passage transmembranaire des protons et non liée à la phosphorylation oxydative) indiquant des dommages de la membrane mitochondriale interne et d'une diminution de la respiration couplée (respiration liée à la phosphorylation oxydative) par rapport aux survivants, traduisant l'incapacité à synthétiser de l'ATP [128–130]. Néanmoins, il est difficile de mettre les données métaboliques des PBMCs en rapport avec un phénotype immunitaire étant donné la durée de vie et l'hétérogénéité des populations mononuclées.

Voies de contrôle qualité de la mitochondrie au cours du sepsis

Une fois les dommages mitochondriaux installés, la récupération mitochondriale dépend de ses voies de contrôle qualité (**Figure 6**) (cf. section *Métabolisme physiologique*). Au cours du sepsis humain, Carré *et al.* montraient en 2010 qu'une augmentation de l'expression génique *Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1 alpha* (PGC-1 α) – maître régulateur de la biogénèse, coactivateur transcriptionnel qui coordonne l'expression, l'import et l'assemblage des protéines mitochondriales – dans le muscle squelettique était observée dès le premier jour d'hospitalisation chez les survivants [131]. Au sein du rein – deuxième organe le plus riche en mitochondries – le taux de PGC1 α était également inversement corrélé aux lésions histologiques rénales.

La délétion génétique de PGC1 α spécifiquement au niveau des tubules rénaux chez des souris septiques empêchait la récupération des lésions rénales [132]. De façon opposée, la stimulation génétique ou pharmacologique (par exemple, par activation de l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK) par un analogue de l'adénosine monophosphate ou par des molécules relarguant du monoxyde de carbone) de PGC1 α permettait d'atténuer les dysfonctions d'organe au cours de modèles expérimentaux de sepsis [48, 133–135]. Ces données soulignent ainsi le rôle critique de la biogénèse mitochondriale dans la récupération mitochondriale et le devenir des patients.

S'il est indispensable de synthétiser de nouvelles mitochondries, l'élimination des mitochondries endommagées l'est également. Vanhorebeek *et al.* montraient en 2012 sur des biopsies hépatiques et musculaires de patients *post-mortem* une accumulation d'organelles cellulaires et de mitochondries endommagées. Certains substrats de l'autophagie (comme le sequestosome p62) augmentaient jusqu'à 97 fois par rapport au taux contrôle et de nombreuses membranes aberrantes ou immatures d'autophagosomes étaient fréquemment observées (80 % des cas). Ce phénotype cellulaire souligne un flux drastiquement réduit d'autophagie, pouvant contribuer aux défaillances d'organe. En parallèle, Parkin, principal activateur de la mitophagie, n'augmentait pas ou diminuait selon le tissu concerné, suggérant une sidération de la mitophagie [114]. Plusieurs équipes ont ensuite démontré de façon expérimentale le rôle protecteur de Parkin et de l'autophagie sur les dysfonctions d'organe induite par le sepsis à l'aide de modèles animaux et de techniques de modulation génétique ou pharmacologique [136–141].

Peu de données sont disponibles concernant les cycles de fission et de fusion mitochondriaux au cours du sepsis chez l'Homme. Physiologiquement, si une tendance à la fusion mitochondriale améliore la fonction mitochondriale, la fission est nécessaire à la mitophagie [142]. Dans l'étude précédemment citée de Vanhorebeek *et al.*, les protéines *Dynamamin-1-like protein* (DRP1) et *Mitochondrial fission 1 protein* (FIS1) favorisant la fission, et les protéines *Mitofusin-2* (MFN2) et *Optic atrophy-1* (OPA1) favorisant la fusion avaient une expression augmentée dans le foie et le muscle droit de l'abdomen obtenus en *post-mortem* immédiat mais aucune variation n'était observée dans le muscle vaste latéral obtenu par biopsie sur sujet vivant. Ces résultats suggéraient une activation de la dynamique mitochondriale en regard de mitochondries endommagées. Néanmoins l'étude semi-quantitative de ces protéines n'est pas suffisante pour conclure à l'activation préférentielle d'un système étant donné l'importance des modifications post-traductionnelles dans leurs fonctions [143]. Dans une cohorte prospective de 157 patients, le taux plasmatique à l'admission de patients septiques de Fis1 augmentait tandis que

celui de Mfn2 diminuait en comparaison à des patients infectés, ce changement était encore plus marqué en cas de choc septique. De plus, Fis1 était significativement plus élevée chez les non-survivants que les survivants et le rapport Fis1/Parkin prédisait la mortalité à 1 mois [143]. Enfin, plusieurs études ont récemment montré que l'inhibition pharmacologique et génétique de Drp1 améliorait les fonctions d'organe ou la survie dans des modèles animaux de sepsis [140, 144–149]. Le réseau mitochondrial, hautement dynamique dans le temps, serait soumis à un équilibre précaire au cours du sepsis, qui induirait un excès de fission mitochondriale.

Conclusion

En conclusion, le sepsis induit de profondes modifications du métabolisme et de la fonction mitochondriale qui sont associées au pronostic des patients. Une atténuation métabolique est présente à la phase précoce de l'hospitalisation et est suivie par un hypermétabolisme lors de la phase de résolution chez les survivants. A la phase précoce, la libération massive des hormones de stress et des médiateurs de l'inflammation conduit à un état pro-catabolique responsable d'une hyperglycémie, d'une hyperlactatémie, d'une augmentation des acides gras plasmatiques et du flux protéique. La dysfonction mitochondriale joue un rôle majeur dans les dysfonctions d'organes aigus et sa persistance pourrait être responsable de la persistance de dysfonctions d'organes et du décès de certains patients, ainsi que de séquelles chez les survivants. L'altération des voies de contrôle de la population mitochondriale, comprenant la biogénèse, l'autophagie et la dynamique mitochondriale, sont des mécanismes potentiellement responsables de la persistance de la dysfonction mitochondriale et de l'absence de passage d'un état hypométabolique-hypercatabolique à un état hypermétabolique-anabolique. Si une bonne compréhension de la physiologie et une évolution des techniques de biologie ont permis d'identifier des mécanismes métaboliques dysfonctionnels ces dernières décennies, de nombreux progrès restent à faire dans le domaine. Ces connaissances ouvrent la voie à la découverte de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. Une meilleure caractérisation des changements métaboliques induits par le sepsis permettrait d'identifier des sous-groupes de patients homogènes susceptibles de répondre à des traitements spécifiques.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), l'Université de Lille (Univ Lille), le ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche (MESRI), la fondation Initiative Science-Innovation-Territoires-Économie - Université Lille Nord Europe (I-SITE-ULNE) et l'Agence Française de Financement pour la Recherche (ANR) pour leurs aides financières incluant la rédaction de cet article : projet de Master 2 de Benoit Brassart (SRLF), projets de Master 2 d'Arthur Durand, Claire Bourel et Alexandre Pierre (Univ Lille), projet de Thèse d'Université d'Alexandre Pierre (MESRI), projet MITO-COVID-19 (I-SITE-ULNE) et projet ANR-20-COVI-000 - MIMETIC (ANR).

Affiliations

¹Université de Lille, CHU de Lille, INSERM, Institut Pasteur de Lille, U1167 - Risk factors and molecular determinants of aging-related diseases, 59000, Lille, France

Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement

²Pôle de Médecine Intensive Réanimation
CHU de Lille, 59000, Lille, France

Références

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 395:200–211. DOI : [10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801. DOI : [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
3. Gautron L, Layé S (2010) Neurobiology of Inflammation-Associated Anorexia. *Front Neurosci* 3:59. DOI : [10.3389/fnro.2010.003.2009](https://doi.org/10.3389/fnro.2010.003.2009)
4. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al (2019) ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 38:48–79. DOI : [10.1016/j.clnu.2018.08.037](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037)
5. Occhiali E, Urli M, Pressat-Laffouilhère T, et al (2022) Dynamic metabolic changes measured by indirect calorimetry during the early phase of septic shock: a prospective observational pilot study. *Eur J Clin Nutr* 76:693–697. DOI : [10.1038/s41430-021-01012-2](https://doi.org/10.1038/s41430-021-01012-2)
6. Pierre A, Bourel C, Favory R, et al (2023) Sepsis-like Energy Deficit Is Not Sufficient to Induce Early Muscle Fiber Atrophy and Mitochondrial Dysfunction in a Murine Sepsis Model. *Biology* 12:529. DOI : [10.3390/biology12040529](https://doi.org/10.3390/biology12040529)
7. Ye J, Medzhitov R (2019) Control strategies in systemic metabolism. *Nat Metab* 1:947–957. DOI : [10.1038/s42255-019-0118-8](https://doi.org/10.1038/s42255-019-0118-8)
8. Walz D (1979) Thermodynamics of oxidation-reduction reactions and its application to bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 505:279–353. DOI : [10.1016/0304-4173\(79\)90007-7](https://doi.org/10.1016/0304-4173(79)90007-7)
9. Törnroth-Horsefield S, Neutze R (2008) Opening and closing the metabolite gate. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105:19565–19566. DOI : [10.1073/pnas.0810654106](https://doi.org/10.1073/pnas.0810654106)
10. Javadov S, Kozlov AV, Camara AKS (2020) Mitochondria in Health and Diseases. *Cells* 9:1177. DOI : [10.3390/cells9051177](https://doi.org/10.3390/cells9051177)
11. Herst PM, Rowe MR, Carson GM, Berridge MV (2017) Functional Mitochondria in Health and Disease. *Frontiers in Endocrinology* 8.
12. Okuno D, Iino R, Noji H (2011) Rotation and structure of FoF1-ATP synthase. *The Journal of Biochemistry* 149:655–664. DOI : [10.1093/jb/mvr049](https://doi.org/10.1093/jb/mvr049)

13. Tarasenko TA, Koulintchenko MV (2022) Heterogeneity of the Mitochondrial Population in Cells of Plants and Other Organisms. *Mol Biol* 56:339–362. DOI : [10.1134/S00026893322020157](https://doi.org/10.1134/S00026893322020157)
14. Adebayo M, Singh S, Singh AP, Dasgupta S (2021) Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J* 35:e21620. DOI : [10.1096/fj.202100067R](https://doi.org/10.1096/fj.202100067R)
15. Yu L, Chen Y, Tooze SA (2018) Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 14:207–215. DOI : [10.1080/15548627.2017.1378838](https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1378838)
16. Durcan TM, Fon EA (2015) The three 'P's of mitophagy: PARKIN, PINK1, and post-translational modifications. *Genes Dev* 29:989–999. DOI : [10.1101/gad.262758.115](https://doi.org/10.1101/gad.262758.115)
17. Komen JC, Thorburn DR (2014) Turn up the power – pharmacological activation of mitochondrial biogenesis in mouse models. *British Journal of Pharmacology* 171:1818–1836. DOI : [10.1111/bph.12413](https://doi.org/10.1111/bph.12413)
18. Warburg O, Wind F, Negelein E (1927) THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* 8:519–530
19. Chaudhry R, Varacallo M (2022) Biochemistry, Glycolysis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
20. Li X, Yang Y, Zhang B, et al (2022) Lactate metabolism in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther* 7:1–22. DOI : [10.1038/s41392-022-01151-3](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3)
21. Brooks GA (2018) The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab* 27:757–785. DOI : [10.1016/j.cmet.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008)
22. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R (2012) Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resusc* 14:202–210
23. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, et al (1993) Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 21:1012–1019. DOI : [10.1097/00003246-199307000-00015](https://doi.org/10.1097/00003246-199307000-00015)
24. Fong YM, Marano MA, Moldawer LL, et al (1990) The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 85:1896–1904. DOI : [10.1172/JCI114651](https://doi.org/10.1172/JCI114651)
25. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al (1997) Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 25:926–936. DOI : [10.1097/00003246-199706000-00007](https://doi.org/10.1097/00003246-199706000-00007)
26. Hirayama I, Asada T, Yamamoto M, et al (2021) Changes in carbon dioxide production and oxygen uptake evaluated using indirect calorimetry in mechanically ventilated patients with sepsis. *Crit Care* 25:416. DOI : [10.1186/s13054-021-03830-z](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03830-z)
27. Kao CC, Guntupalli KK, Bandi V, Jahoor F (2009) Whole-body CO₂ production as an index of the metabolic response to sepsis. *Shock* 32:23–28. DOI : [10.1097/shk.0b013e3181970f32](https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181970f32)
28. Liggett SB, Renfro AD (1990) Energy expenditures of mechanically ventilated nonsurgical patients. *Chest* 98:682–686. DOI : [10.1378/chest.98.3.682](https://doi.org/10.1378/chest.98.3.682)
29. Stanzani G, Tidswell R, Singer M (2020) Do critical care patients hibernate? Theoretical support for less is more. *Intensive Care Med* 46:495–497. DOI : [10.1007/s00134-019-05813-9](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05813-9)
30. Staples JF, Brown JCL (2008) Mitochondrial metabolism in hibernation and daily torpor: a review. *J Comp Physiol B* 178:811–827. DOI : [10.1007/s00360-008-0282-8](https://doi.org/10.1007/s00360-008-0282-8)
31. Buttgeriet F, Brand MD (1995) A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells. *Biochem J* 312 (Pt 1):163–167. DOI : [10.1042/bj3120163](https://doi.org/10.1042/bj3120163)
32. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al (1999) Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 27:1230–1251. DOI : [10.1097/00003246-199907000-00002](https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002)
33. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W (2004) Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364:545–548. DOI : [10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3)
34. Preau S, Vodovar D, Jung B, et al (2021) Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care* 11:104. DOI : [10.1186/s13613-021-00893-7](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00893-7)
35. Uehara M, Plank LD, Hill GL (1999) Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 27:1295–1302. DOI : [10.1097/00003246-199907000-00015](https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00015)
36. Whittle J, Molinger J, MacLeod D, et al (2020) Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Critical Care* 24:581. DOI : [10.1186/s13054-020-03286-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03286-7)
37. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH (2018) Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev* 39:489–517. DOI : [10.1210/er.2017-00211](https://doi.org/10.1210/er.2017-00211)
38. Priem S, Jonckheer J, De Waele E, Stiens J (2023) Indirect Calorimetry in Spontaneously Breathing, Mechanically Ventilated and Extracorporeally Oxygenated Patients: An Engineering Review. *Sensors (Basel)* 23:4143. DOI : [10.3390/s23084143](https://doi.org/10.3390/s23084143)
39. Rousseau A-F, Fadeur M, Colson C, Misset B (2022) Measured Energy Expenditure Using Indirect Calorimetry in Post-Intensive Care Unit Hospitalized Survivors: A Comparison with Predictive Equations. *Nutrients* 14:3981. DOI : [10.3390/nu14193981](https://doi.org/10.3390/nu14193981)
40. Eichacker PQ, Hoffman WD, Danner RL, et al (1996) Serial measures of total body oxygen consumption in an awake canine model of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 154:68–75. DOI : [10.1164/ajrccm.154.1.8680702](https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.1.8680702)
41. Owen AM, Patel SP, Smith JD, et al (2019) Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained atrophy in a preclinical sepsis model. *Elife* 8. DOI : [10.7554/eLife.49920](https://doi.org/10.7554/eLife.49920)
42. Voiriot G, Oualha M, Pierre A, et al (2022) Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care* 12:58. DOI : [10.1186/s13613-022-01038-0](https://doi.org/10.1186/s13613-022-01038-0)
43. Lanza-Jacoby S, Tabares A (1990) Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats. *Am J Physiol* 258:E678–E685. DOI : [10.1152/ajpendo.1990.258.4.E678](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.258.4.E678)
44. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C (2009) Stress hyperglycaemia. *Lancet* 373:1798–1807. DOI : [10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
45. Wendel M, Paul R, Heller AR (2007) Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 33:25–35. DOI : [10.1007/s00134-006-0433-x](https://doi.org/10.1007/s00134-006-0433-x)
46. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R (2014) Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 18:503. DOI : [10.1186/s13054-014-0503-3](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0503-3)

47. Jennaro TS, Vigiante EM, Ingraham NE, et al (2022) Serum Levels of Acylcarnitines and Amino Acids Are Associated with Liberation from Organ Support in Patients with Septic Shock. *Journal of Clinical Medicine* 11:627. DOI : [10.3390/jcm11030627](https://doi.org/10.3390/jcm11030627)
48. Zhang X, Zink F, Hezel F, et al (2020) Metabolic substrate utilization in stress-induced immune cells. *Intensive Care Medicine Experimental* 8:28. DOI : [10.1186/s40635-020-00316-0](https://doi.org/10.1186/s40635-020-00316-0)
49. Mantovani A, Garlanda C (2023) Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine* 388:439–452. DOI : [10.1056/NEJMr2206346](https://doi.org/10.1056/NEJMr2206346)
50. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, et al (2000) Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3770–3778. DOI : [10.1210/jcem.85.10.6914](https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6914)
51. van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, et al (2016) Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response. *Crit Care Med* 44:1338–1346. DOI : [10.1097/CCM.0000000000001650](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001650)
52. Chao W-C, Tseng C-H, Wu C-L, et al (2020) Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care* 10:17. DOI : [10.1186/s13613-020-0635-3](https://doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3)
53. Green JP, Berger T, Garg N, et al (2012) Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in nondiabetic adults with sepsis. *Acad Emerg Med* 19:1268–1275. DOI : [10.1111/acem.12015](https://doi.org/10.1111/acem.12015)
54. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S (2009) Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 15:4137–4142. DOI : [10.3748/wjg.15.4137](https://doi.org/10.3748/wjg.15.4137)
55. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al (2005) Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 365:53–59. DOI : [10.1016/S0140-6736\(04\)17665-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17665-4)
56. Soeters MR, Soeters PB (2012) The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr* 31:1002–1007. DOI : [10.1016/j.clnu.2012.05.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.011)
57. Marik PE, Bellomo R (2013) Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care* 17:305. DOI : [10.1186/cc12514](https://doi.org/10.1186/cc12514)
58. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 49:e1063–e1143. DOI : [10.1097/CCM.0000000000005337](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337)
59. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297. DOI : [10.1056/NEJMoa0810625](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625)
60. Woźnica EA, Ingłot M, Woźnica RK, Łysenko L (2018) Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 27:547–551. DOI : [10.17219/acem/68363](https://doi.org/10.17219/acem/68363)
61. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37:1670–1677. DOI : [10.1097/CCM.0b013e31819fcf68](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fcf68)
62. Rishu AH, Khan R, Al-Dorzi HM, et al (2013) Even mild hyperlactatemia is associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care* 17:R197. DOI : [10.1186/cc12891](https://doi.org/10.1186/cc12891)
63. Zhang Z, Xu X (2014) Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 42:2118–2125. DOI : [10.1097/CCM.0000000000000405](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000405)
64. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al (2016) Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 42:202–210. DOI : [10.1007/s00134-015-4127-0](https://doi.org/10.1007/s00134-015-4127-0)
65. Goutay J, Perche J, Toussaint A, et al (2021) Assessment of Metabolic Dysfunction in Sepsis in a Retrospective Single-Centre Cohort. *Crit Care Res Pract* 2021:3045454. DOI : [10.1155/2021/3045454](https://doi.org/10.1155/2021/3045454)
66. Mizock BA (2001) The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia: A tale of two lactates. *Crit Care Med* 29:447–449. DOI : [10.1097/00003246-200102000-00047](https://doi.org/10.1097/00003246-200102000-00047)
67. Figge J, Bellomo R, Egi M (2018) Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care* 44:101–110. DOI : [10.1016/j.jcrc.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.007)
68. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J (2019) The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 45:82–85. DOI : [10.1007/s00134-018-5213-x](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x)
69. Levy B, Gibot S, Franck P, et al (2005) Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365:871–875. DOI : [10.1016/S0140-6736\(05\)71045-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71045-X)
70. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S (2008) Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 30:417–421. DOI : [10.1097/SHK.0b013e318167378f](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318167378f)
71. Levy B, Perez P, Gibot S, Gerard A (2010) Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med* 36:1703–1709. DOI : [10.1007/s00134-010-1938-x](https://doi.org/10.1007/s00134-010-1938-x)
72. De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al (1997) Lactate Production by the Lungs in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1099–1104. DOI : [10.1164/ajrccm.156.4.9701048](https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.9701048)
73. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, et al (1997) Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 111:1301–1305. DOI : [10.1378/chest.111.5.1301](https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1301)
74. Pearce EL, Pearce EJ (2013) Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity* 38:633–643. DOI : [10.1016/j.immuni.2013.04.005](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.005)
75. Maran A, Cranston I, Lomas J, et al (1994) Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 343:16–20
76. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 85:1093–1129. DOI : [10.1152/physrev.00006.2004](https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2004)
77. Somasetia DH, Setiati TE, Sjahrodji AM, et al (2014) Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: a randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety. *Crit Care* 18:466. DOI : [10.1186/s13054-014-0466-4](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0466-4)
78. Duburcq T, Favory R, Mathieu D, et al (2014) Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxemic shock. *Crit Care* 18:467. DOI : [10.1186/s13054-014-0467-3](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0467-3)
79. Duburcq T, Durand A, Dessein A-F, et al (2017) Comparison of fluid balance and hemodynamic and metabolic effects of sodium lactate versus sodium bicarbonate versus 0.9% NaCl in porcine endotoxemic

- shock: a randomized, open-label, controlled study. *Crit Care* 21:113. DOI : 10.1186/s13054-017-1694-1
80. Duburcq T, Durand A, Tournoy A, et al (2018) Sodium lactate improves renal microvascular thrombosis compared to sodium bicarbonate and 0.9% NaCl in a porcine model of endotoxic shock: an experimental randomized open label controlled study. *Ann Intensive Care* 8:24. DOI : 10.1186/s13613-018-0367-9
 81. Besnier E, Coquerel D, Kouadri G, et al (2020) Hypertonic sodium lactate improves microcirculation, cardiac function, and inflammation in a rat model of sepsis. *Crit Care* 24:354. DOI : 10.1186/s13054-020-03083-2
 82. Cahill GF (1970) Starvation in man. *N Engl J Med* 282:668–675. DOI : 10.1056/NEJM197003192821209
 83. Lee SH, Park MS, Park BH, et al (2015) Prognostic Implications of Serum Lipid Metabolism over Time during Sepsis. *Biomed Res Int* 2015:789298. DOI : 10.1155/2015/789298
 84. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S, et al (2009) Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med* 37:2632–2637. DOI : 10.1097/CCM.0b013e3181a92f28
 85. Rivas AM, Nugent K (2021) Hyperglycemia, Insulin, and Insulin Resistance in Sepsis. *Am J Med Sci* 361:297–302. DOI : 10.1016/j.amjms.2020.11.007
 86. van Raalte DH, Li M, Pritchard PH, Wasan KM (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha: a pharmacological target with a promising future. *Pharm Res* 21:1531–1538. DOI : 10.1023/b:pham.0000041444.06122.8d
 87. Van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C (2018) Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? *EMBO Mol Med* 10:e8712. DOI : 10.15252/emmm.201708712
 88. Standage SW, Bennion BG, Knowles TO, et al (2017) PPAR- augments heart function and cardiac fatty acid oxidation in early experimental polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312:H239–H249. DOI : 10.1152/ajpheart.00457.2016
 89. Standage SW, Waworuntu RL, Delaney MA, et al (2016) Nonhematopoietic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Protects Against Cardiac Injury and Enhances Survival in Experimental Polymicrobial Sepsis. *Crit Care Med* 44:e594–603. DOI : 10.1097/CCM.0000000000001585
 90. Standage SW, Caldwell CC, Zingarelli B, Wong HR (2012) Reduced peroxisome proliferator-activated receptor α expression is associated with decreased survival and increased tissue bacterial load in sepsis. *Shock* 37:164–169. DOI : 10.1097/SHK.0b013e31823f1a00
 91. Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC, et al (2013) An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med* 5:195ra95. DOI : 10.1126/scitranslmed.3005893
 92. Khaliq W, Großmann P, Neugebauer S, et al (2020) Lipid metabolic signatures deviate in sepsis survivors compared to non-survivors. *Comput Struct Biotechnol J* 18:3678–3691. DOI : 10.1016/j.csbj.2020.11.009
 93. Wang J, Sun Y, Teng S, Li K (2020) Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Medicine* 18:83. DOI : 10.1186/s12916-020-01546-5
 94. Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al (2021) Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Medicine* 19:313. DOI : 10.1186/s12916-021-02185-0
 95. Ohtoshi M, Jikko A, Asano M, et al (1984) Ketogenesis during sepsis in relation to hepatic energy metabolism. *Res Exp Med (Berl)* 184:209–219. DOI : 10.1007/BF01852379
 96. Goossens C, Weckx R, Derde S, et al (2019) Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. *Crit Care* 23:236. DOI : 10.1186/s13054-019-2506-6
 97. Weckx R, Goossens C, Derde S, et al (2022) Efficacy and safety of ketone ester infusion to prevent muscle weakness in a mouse model of sepsis-induced critical illness. *Sci Rep* 12:10591. DOI : 10.1038/s41598-022-14961-w
 98. Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, et al (2007) Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)* 112:499–506. DOI : 10.1042/CS20060265
 99. Druml W, Heinzel G, Kleinberger G (2001) Amino acid kinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr* 73:908–913. DOI : 10.1093/ajcn/73.5.908
 100. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS (2010) Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 182:446–454. DOI : 10.1164/rccm.201002-0210CI
 101. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G (2020) ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 46:637–653. DOI : 10.1007/s00134-020-05944-4
 102. Yin X, Xin H, Mao S, et al (2019) The Role of Autophagy in Sepsis: Protection and Injury to Organs. *Front Physiol* 10:1071. DOI : 10.3389/fphys.2019.01071
 103. Chapple L-AS, Kouw IWK, Summers MJ, et al (2022) Muscle Protein Synthesis after Protein Administration in Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 206:740–749. DOI : 10.1164/rccm.202112-2780OC
 104. Guillon A, Preau S, Aboab J, et al (2019) Preclinical septic shock research: why we need an animal ICU. *Ann Intensive Care* 9:. DOI : 10.1186/s13613-019-0543-6
 105. Germain N, Dhayer M, Dekiok S, Marchetti P (2022) Current Advances in 3D Bioprinting for Cancer Modeling and Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 31
 106. Gasparetto A, Corbucci GG, Candiani A, et al (1983) EFFECT OF TISSUE HYPOXIA AND SEPTIC SHOCK ON HUMAN SKELETAL MUSCLE MITOCHONDRIA. *The Lancet* 322:1486. DOI : 10.1016/S0140-6736(83)90823-1
 107. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Pilz G, Werdan K (1991) Peripheral oxygen availability within skeletal muscle in sepsis and septic shock: comparison to limited infection and cardiogenic shock. *Infection* 19:317–323. DOI : 10.1007/BF01645355
 108. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K (1994) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22:640–650. DOI : 10.1097/00003246-199404000-00021
 109. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigård K, et al (2006) Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E1044–1050. DOI : 10.1152/ajpendo.00218.2006
 110. Fredriksson K, Tjäder I, Keller P, et al (2008) Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure. *PLoS One* 3:e3686. DOI : 10.1371/journal.pone.0003686

111. Jiroutková K, Krajčová A, Žiak J, et al (2017) Mitochondrial Function in an In Vitro Model of Skeletal Muscle of Patients With Protracted Critical Illness and Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 41:1213–1221. DOI : [10.1177/0148607116657649](https://doi.org/10.1177/0148607116657649)
112. Jiroutková K, Krajčová A, Žiak J, et al (2015) Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness. *Crit Care* 19:448. DOI : [10.1186/s13054-015-1160-x](https://doi.org/10.1186/s13054-015-1160-x)
113. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223. DOI : [10.1016/S0140-6736\(02\)09459-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09459-X)
114. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, et al (2011) Insufficient Activation of Autophagy Allows Cellular Damage to Accumulate in Critically Ill Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:E633–E645. DOI : [10.1210/jc.2010-2563](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2563)
115. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187:509–517. DOI : [10.1164/rccm.201211-1983OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1983OC)
116. Watanabe E, Muenzer JT, Hawkins WG, et al (2009) Sepsis induces extensive autophagic vacuolization in hepatocytes: a clinical and laboratory-based study. *Lab Invest* 89:549–561. DOI : [10.1038/labinvest.2009.8](https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.8)
117. Yang Y, Shou Z, Zhang P, et al (2008) Mitochondrial DNA haplogroup R predicts survival advantage in severe sepsis in the Han population. *Genet Med* 10:187–192. DOI : [10.1097/GIM.0b013e318163c343](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318163c343)
118. Lorente L, Martín MM, López-Gallardo E, et al (2016) Septic patients with mitochondrial DNA haplogroup JT have higher respiratory complex IV activity and survival rate. *Journal of Critical Care* 33:95–99. DOI : [10.1016/j.jccr.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.02.003)
119. Jiménez-Sousa MA, Tamayo E, Guzmán-Fulgencio M, et al (2015) Mitochondrial DNA haplogroups are associated with severe sepsis and mortality in patients who underwent major surgery. *J Infect* 70:20–29. DOI : [10.1016/j.jinf.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.005)
120. Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W, et al (2005) Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet* 366:2118–2121. DOI : [10.1016/S0140-6736\(05\)67890-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67890-7)
121. Lorente L, Martín MM, López-Gallardo E, et al (2015) Decrease of oxidative phosphorylation system function in severe septic patients. *Journal of Critical Care* 30:935–939. DOI : [10.1016/j.jccr.2015.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.05.031)
122. Protti A, Fortunato F, Caspani ML, et al (2014) Mitochondrial Changes in Platelets Are Not Related to Those in Skeletal Muscle during Human Septic Shock. *PLOS ONE* 9:e96205. DOI : [10.1371/journal.pone.0096205](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096205)
123. Puskarich MA, Kline JA, Watts JA, et al (2016) Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. *J Crit Care* 31:63–67. DOI : [10.1016/j.jccr.2015.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.10.005)
124. Sjövall F, Morota S, Hansson MJ, et al (2010) Temporal increase of platelet mitochondrial respiration is negatively associated with clinical outcome in patients with sepsis. *Crit Care* 14:R214. DOI : [10.1186/cc9337](https://doi.org/10.1186/cc9337)
125. Remenyi G, Szasz R, Friese P, Dale GL (2005) Role of mitochondrial permeability transition pore in coated-platelet formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:467–471. DOI : [10.1161/01.ATV.0000152726.49229.bf](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000152726.49229.bf)
126. Grondman I, Arts RJW, Koch RM, et al (2019) Frontline Science: Endotoxin-induced immunotolerance is associated with loss of monocyte metabolic plasticity and reduction of oxidative burst. *J Leukoc Biol* 106:11–25. DOI : [10.1002/JLB.5H10119-018R](https://doi.org/10.1002/JLB.5H10119-018R)
127. Williams DL, Li C, Sherwood ER (2019) Loss of monocyte metabolic plasticity in endotoxin tolerance: A model for understanding sepsis induced immune paralysis? *J Leukoc Biol* 106:7–9. DOI : [10.1002/JLB.4CE0319-100R](https://doi.org/10.1002/JLB.4CE0319-100R)
128. Japiassú AM, Santiago APSA, d'Avila J da CP, et al (2011) Bioenergetic failure of human peripheral blood monocytes in patients with septic shock is mediated by reduced F1Fo adenosine-5'-triphosphate synthase activity. *Crit Care Med* 39:1056–1063. DOI : [10.1097/CCM.0b013e31820eda5c](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31820eda5c)
129. Belikova I, Lukaszewicz AC, Faivre V, et al (2007) Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis. *Crit Care Med* 35:2702–2708. DOI : [10.1097/01.ccm.0000295593.25106.c4](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000295593.25106.c4)
130. Weiss SL, Selak MA, Tuluc F, et al (2015) Mitochondrial dysfunction in peripheral blood mononuclear cells in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 16:e4–e12. DOI : [10.1097/PCC.0000000000000277](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000277)
131. Carré JE, Orban J-C, Re L, et al (2010) Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 182:745–751. DOI : [10.1164/rccm.201003-0326OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC)
132. Tran M, Tam D, Bardia A, et al (2011) PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 121:4003–4014. DOI : [10.1172/JCI58662](https://doi.org/10.1172/JCI58662)
133. Escobar DA, Botero-Quintero AM, Kautza BC, et al (2015) AMPK Activation Protects Against Sepsis-Induced Organ Injury and Inflammation. *J Surg Res* 194:262–272. DOI : [10.1016/j.jss.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.10.009)
134. Lancel S, Hassoun SM, Favory R, et al (2009) Carbon monoxide rescues mice from lethal sepsis by supporting mitochondrial energetic metabolism and activating mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 329:641–648. DOI : [10.1124/jpet.108.148049](https://doi.org/10.1124/jpet.108.148049)
135. Inata Y, Piraino G, Hake PW, et al (2018) Age-dependent cardiac function during experimental sepsis: effect of pharmacological activation of AMP-activated protein kinase by AICAR. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 315:H826–H837. DOI : [10.1152/ajpheart.00052.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00052.2018)
136. Piquereau J, Godin R, Deschênes S, et al (2013) Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction. *Autophagy* 9:1837–1851. DOI : [10.4161/aut.26502](https://doi.org/10.4161/aut.26502)
137. Leduc-Gaudet J-P, Mayaki D, Reynaud O, et al (2020) Parkin Overexpression Attenuates Sepsis-Induced Muscle Wasting. *Cells* 9:. DOI : [10.3390/cells9061454](https://doi.org/10.3390/cells9061454)
138. Leduc-Gaudet J-P, Miguez K, Faitg J, et al (2020) The Influence of Autophagy Inhibition on Sepsis-Induced Skeletal Muscle Wasting, Metabolic Derangements and Mortality. pp A2377–A2377
139. Sun Y, Yao X, Zhang Q-J, et al (2018) Beclin-1-Dependent Autophagy Protects the Heart During Sepsis. *Circulation* 138:2247–2262. DOI : [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032821](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032821)
140. Liu J-X, Yang C, Zhang W-H, et al (2019) Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury. *Life Sci* 235:116828. DOI : [10.1016/j.lfs.2019.116828](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116828)
141. Preau S, Delguste F, Yu Y, et al (2016) Endotoxemia Engages the

- RhoA Kinase Pathway to Impair Cardiac Function By Altering Cytoskeleton, Mitochondrial Fission, and Autophagy. *Antioxid Redox Signal* 24:529–542. DOI : [10.1089/ars.2015.6421](https://doi.org/10.1089/ars.2015.6421)
142. Archer SL (2013) Mitochondrial Dynamics — Mitochondrial Fission and Fusion in Human Diseases. *New England Journal of Medicine* 369:2236–2251. DOI : [10.1056/NEJMr1215233](https://doi.org/10.1056/NEJMr1215233)
143. Huang W, Wang X, Zhang H, et al (2021) Prognostic Significance of the Fission1/Parkin Ratio for Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)* 8:642749. DOI : [10.3389/fmed.2021.642749](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642749)
144. Zhu Y, Kuang L, Wu Y, et al (2021) Protective Effects of Inhibition of Mitochondrial Fission on Organ Function After Sepsis. *Front Pharmacol* 12:712489. DOI : [10.3389/fphar.2021.712489](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.712489)
145. Mokhtari B, Hamidi M, Badalzadeh R, Mahmoodpoor A (2022) Mitochondrial transplantation protects against sepsis-induced myocardial dysfunction by modulating mitochondrial biogenesis and fission/fusion and inflammatory response. *Mol Biol Rep*. DOI : [10.1007/s11033-022-08115-4](https://doi.org/10.1007/s11033-022-08115-4)
146. Mukherjee R, Tompkins CA, Ostberg NP, et al (2022) Drp1/Fis1-Dependent Pathologic Fission and Associated Damaged Extracellular Mitochondria Contribute to Macrophage Dysfunction in Endotoxin Tolerance. *Crit Care Med* 50:e504–e515. DOI : [10.1097/CCM.0000000000005437](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005437)
147. Haileselassie B, Mukherjee R, Joshi AU, et al (2019) Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 130:160–169. DOI : [10.1016/j.jmcc.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2019.04.006)
148. Tan Y, Ouyang H, Xiao X, et al (2019) Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway. *Cell Stress Chaperones* 24:595–608. DOI : [10.1007/s12192-019-00992-2](https://doi.org/10.1007/s12192-019-00992-2)
149. Deng S, Ai Y, Gong H, et al (2018) Mitochondrial dynamics and protective effects of a mitochondrial division inhibitor, Mdivi-1, in lipopolysaccharide-induced brain damage. *Biochem Biophys Res Commun* 496:865–871. DOI : [10.1016/j.bbrc.2018.01.136](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.136)