

Résumé projet de thèse Gaëtan Pallot

Introduction. Les lipopolysaccharides (LPS), ou endotoxines, sont des composants de la paroi externe des bactéries Gram (-). Ils sont à l'origine de la réponse inflammatoire de l'organisme suite à une infection et peuvent conduire à un état de choc septique, avec une issue fatale dans une majorité des cas chez l'Homme. La détoxification des LPS implique leur liaison aux lipoprotéines circulantes (notamment LDL et HDL) et leur transport jusqu'au foie où ils sont éliminés par voie biliaire. Chez des patients présentant des syndromes inflammatoires aigus, d'importantes altérations des niveaux de lipoprotéines circulantes ont été observés, notamment de fortes diminutions des taux de LDL et de HDL. Néanmoins les causes de ces altérations ne sont pas clairement établies.

Dans la circulation, les lipoprotéines sont remodelées sous l'action des protéines de transfert des lipides et notamment la PLTP (Phospholipid Transfer Protein). Ce remodelage conduit à des modifications de la quantité et de la fonctionnalité des LDL et des HDL. Si l'expression de la PLTP est connue pour être altérée en présence de LPS, l'effet d'un état inflammatoire sur leur activité plasmatique reste inconnu.

Objectif initial. L'objectif général du doctorat était d'explorer les flux de transport des LPS par les lipoprotéines, de déterminer l'impact des LPS sur le devenir métabolique des lipoprotéines, et d'évaluer l'influence du remodelage des lipoprotéines sur l'élimination des LPS.

L'hypothèse était la suivante : les LPS auraient ainsi la capacité d'altérer le devenir métabolique des lipoprotéines en modifiant leur adressage cellulaire et tissulaire, qui seront étudiés en tomographie sur animal entier (distribution tissulaire) et en microscopie à fluorescence (adressage cellulaire) grâce à notre nouvelle technique de marquage bimodal. D'autre part, la PLTP pourrait moduler la vitesse d'élimination des LPS qu'elle transporte ainsi que leur adressage tissulaire.

Résultats. Nous avons pu utiliser notre technique de double marquage afin de suivre l'influence de la PLTP sur le devenir des LPS originaires de l'aire abdominale dans deux modèles d'inflammation : 1) inflammation à bas bruit liée à l'obésité (souris mises sous régime obésogène) ; 2) inflammation aiguë causée par une péritonite (injection de LPS dans la cavité péritonéale).

Dans le premier modèle, nous avons observé une augmentation du passage des LPS au travers de la muqueuse intestinale en absence de PLTP. En outre, les LPS ayant traversé cette barrière biologique sont moins bien épurés de la circulation en absence de PLTP. Nous avons pu montrer que cette clairance diminuée des LPS dans notre modèle est liée à une diminution des capacités des lipoprotéines riches en triglycérides (TRL) à exercer leur rôle de détoxification consistant à transporter les LPS au foie en vue de leur excrétion biliaire. En étudiant le devenir de ces lipoprotéines, nous avons montré que leur altération fonctionnelle en absence de PLTP est due à une diminution de l'activité de l'enzyme LPL (lipoprotéine lipase) qui joue un rôle clé de l'hydrolyse des triglycérides circulants.

Dans le second modèle, nous avons montré la PLTP permet la prise en charge des LPS par les lipoprotéines directement dans la cavité péritonéale, initiant de manière très précoce les mécanismes de retour des LPS au foie en vue de leur élimination biliaire. Cependant, alors que les TRL étaient impliquées dans le premier modèle, les HDL (lipoprotéines de haute densité, riches en cholestérol), sont les acteurs principaux de la détoxification des LPS d'origine péritonéale.