



UNIVERSITÉ
LIBRE
DE BRUXELLES



**Contribution à l'étude de l'expression des
phosphodiesterases et des apolipoprotéines L leucocytaires
au cours du sepsis chez l'Homme.**

Promoteur :

Pr Luc Vanhamme

Service de Parasitologie Moléculaire

Faculté des Sciences

Université Libre de Bruxelles

Co-Promoteur :

Pr Jean-Louis Vincent

Soins Intensifs - Hôpital Erasme

Faculté de Médecine

Université Libre de Bruxelles

Dr Christophe Lelubre

Dissertation originale présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales

Année académique 2017 - 2018



TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
RÉSUMÉ	14
INTRODUCTION GÉNÉRALE	15
CHAPITRE 1 : LE SEPSIS : ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉLÉMENTS CIBLÉS DE PHYSIOPATHOLOGIE	15
<i>Introduction : la problématique du sepsis</i>	<i>15</i>
<i>Définition(s) formelle(s) du sepsis.....</i>	<i>15</i>
<i>Éléments d'épidémiologie du sepsis</i>	<i>16</i>
Taux d'incidence du sepsis	17
Prévalence du sepsis aux soins intensifs	17
Mortalité du sepsis et tendances	17
Facteurs de comorbidité associés au sepsis	18
Conséquences au long terme chez les survivants d'un sepsis	18
<i>Éléments de microbiologie du sepsis</i>	<i>18</i>
<i>Éléments de physiopathologie du sepsis</i>	<i>18</i>
Introduction et vue d'ensemble	18
Les interactions hôte-pathogène : généralités sur les PAMPs, DAMPS, PRR et TLR	20
La voie de signalisation du LPS	22
La voie dépendante de MyD88	22
La voie indépendante de Myd88 (ou voie dépendante de TRIF):.....	23
Remarques générales.....	24
Les MAPK p38, JNK et ERK.....	24
Généralités sur les MAPK.....	24
La voie des MAPK ERK.....	25
La voie des MAPK JNK et p38.....	26
La voie d'activation de NF-κB	27
Introduction.....	27
La famille NF-κB /Rel et les éléments IκB.....	28
Les voies d'activation principales de NF-κB	28
Principaux gènes régulés par la voie NF-κB.....	29
Modulation de la voie NF-κB.....	30
Rôles de NF-κB dans le sepsis	31
L'inhibition de NF-κB dans le sepsis – risques et bénéfices éventuels.....	32
CHAPITRE 2 : LES NUCLÉOTIDES CYCLIQUES ET LES PHOSPHODIESTÉRASES	33
<i>Introduction</i>	<i>33</i>
<i>L'AMPc : modalités de synthèse et principaux effecteurs.....</i>	<i>33</i>
Synthèse de l'AMPc : GPCR, protéines G et adénylyl cyclases	34
Les principaux effecteurs de l'AMPc	35
La protéine kinase A (PKA) et CREB.....	35
Les protéines EPAC.....	37
Autres effecteurs : canaux « CNG » ; domaines « POPEYE »	38
<i>Le GMPc : modalités de synthèse et principaux effecteurs.....</i>	<i>38</i>
Synthèse du GMPc.....	38
Les principaux effecteurs du GMPc :	38
La dégradation des nucléotides cycliques - les phosphodiesterases (PDE)	39
Généralités sur les PDE – rôle biochimique.....	40

Organisation de la superfamille des PDE : sous-types et nomenclature	40
Structure générale des PDE	41
<i>Le domaine catalytique des PDE : généralités</i>	41
<i>Les domaines régulateurs des PDE : généralités</i>	41
Localisation tissulaire et intracellulaire des PDE	42
La famille des PDE3	43
La famille des PDE4	44
Structure des PDE4.....	44
Localisation tissulaire et intracellulaire des PDE4.....	45
Régulation transcriptionnelle des PDE4 :.....	45
Régulation de l'activité enzymatique des PDE4.....	47
Fonctions des PDE4 dans le domaine de l'inflammation et intérêt des iPDE4.....	47
La famille des PDE7	49
Autres PDE plus minoritaires pouvant intervenir dans la physiopathologie du sepsis	49
La famille des PDE1	49
La famille des PDE2	50
La famille des PDE5	50
La famille des PDE8	50
La famille des PDE11	51
<i>Effets de l'inhibition des PDE dans le sepsis chez l'Homme</i>	51
Etudes impliquant l'administration de LPS chez le volontaire sain et études ex vivo.....	51
Etudes menées dans le cadre d'un sepsis chez le nouveau-né.....	51
Etudes menées dans le cadre d'un sepsis chez l'adulte.....	52
Remarques générales.....	52
CHAPITRE 3 : LA DYSRÉGULATION IMMUNE ET L'APOTOSE AU COURS DU SEPSIS	54
<i>Introduction – le modèle biphasique du sepsis</i>	54
<i>La dysrégulation immunitaire au cours du sepsis - généralités</i>	56
<i>Les altérations de la fonction monocyttaire au cours du sepsis</i>	57
Généralités.....	57
Le système HLA-DR	58
Introduction.....	58
Formation du complexe HLA-DR et éléments constitutifs.....	59
Régulation de l'expression du CMH classe II et de l'HLA-DR – le facteur CIITA.....	59
Mesure de l'expression du HLA-DR chez l'Homme.....	62
L'expression du HLA-DR dans le sepsis.....	63
Mécanismes menant à une modulation de l'expression du HLA-DR au cours de l'inflammation et du sepsis... ..	64
L'interleukine 10.....	64
L'IL-10 dans le sepsis – relation avec l'HLA-DR.....	65
<i>Les altérations de la fonction neutrophilique au cours du sepsis</i>	66
Généralités sur le polynucléaire neutrophile.....	66
Altérations de la fonction neutrophilique au cours du sepsis.....	68
L'apoptose des neutrophiles au cours du sepsis.....	69
<i>Brefs rappels sur l'apoptose</i>	70
Voie extrinsèque.....	71
Voie intrinsèque ou voie mitochondriale.....	72
Voie en aval de la caspase-3.....	73
Liens entre voie extrinsèque et intrinsèque.....	73
<i>L'apoptose retardée des PMN au cours du sepsis : mécanismes et conséquences</i>	73
CHAPITRE 4 : LES APOLIPOPROTÉINES L	75
<i>Introduction – les (apo)lipoprotéines</i>	75
<i>Les apolipoprotéines L : généralités, organisation et structure</i>	75
<i>Homologies entre apolipoprotéines L et la famille Bcl-2</i>	76
<i>Fonctions et modalités de régulation des apolipoprotéines L – généralités</i>	77

<i>L'apol1</i>	78
<i>L'apol2</i>	79
<i>L'apol3</i>	79
<i>L'apol4 et l'apol-5</i>	80
<i>L'apol6</i>	80
<i>Conclusion</i>	80
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES RELATIFS AU PRÉSENT TRAVAIL.....	99
RESUMÉ DES PRINCIPALES OBSERVATIONS EXPERIMENTALES	101
PREMIÈRE PARTIE : EXPRESSION DES PDE APRÈS ADMINISTRATION DE LPS ET AU COURS DU SEPSIS, ET RELATIONS AVEC L'EXPRESSION DE L'HLA-DR	103
ANNEXE À LA PREMIÈRE PARTIE - DONNÉES COMPLÉMENTAIRES NON PUBLIÉES.....	129
SECONDE PARTIE : EXPRESSION DES APOLIPOPROTÉINES L AU COURS DU SEPSIS, ET RELATIONS AVEC L'APOPTOSE DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES	137
DISCUSSION GÉNÉRALE	158
<i>Considérations expérimentales</i>	158
<i>Commentaires relatifs à la sélection des sujets et au choix des groupes contrôles</i>	160
<i>Commentaires relatifs à l'étude « LPS » chez le volontaire sain</i>	161
<i>Commentaires relatifs aux études PAXGENE-PDE et MACS-PDE</i>	165
<i>Etudes relatives à l'expression des apoLs (études PAXGENE-APOL et MACS-APOL)</i>	169
PERSPECTIVES	177
CONCLUSIONS	186