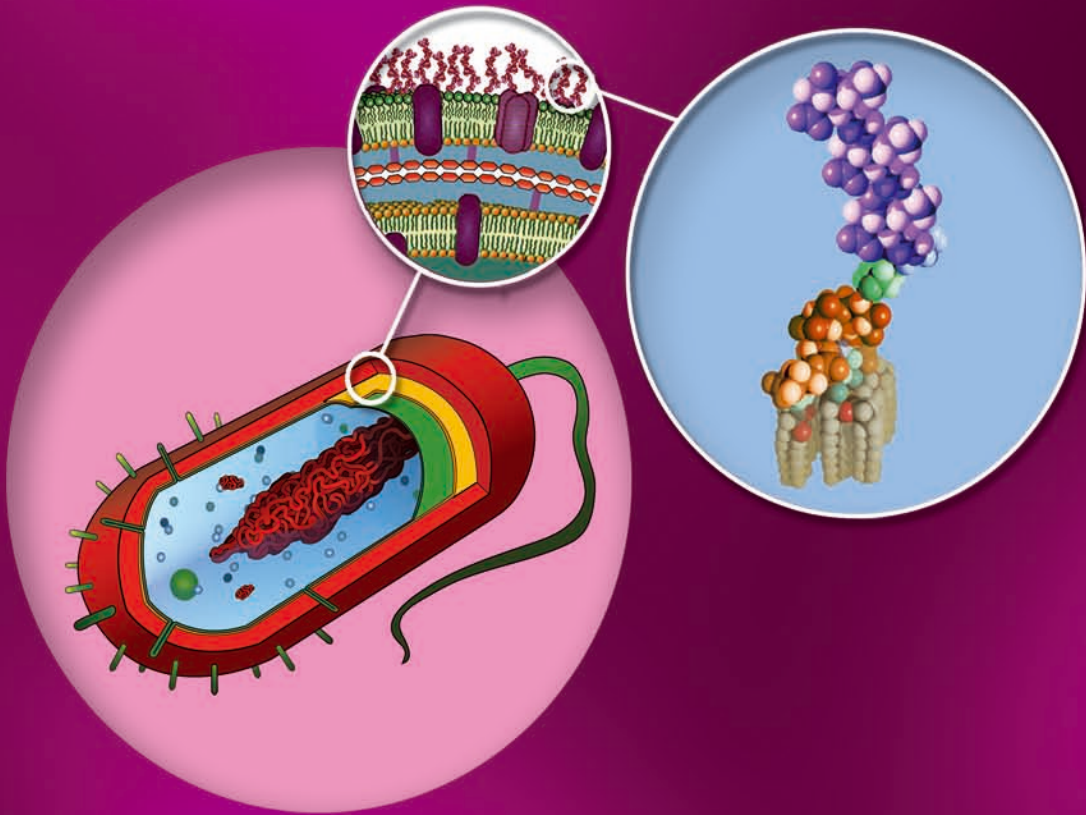


Richard Chaby

Des endotoxines aux lipopolysaccharides

Structures, activités cellulaires et effets physiopathologiques



Editions
TEC
& **DOC**

Lavoisier

Des endotoxines aux lipopolysaccharides

Structures, activités cellulaires
et effets physiopathologiques

Richard Chaby

Editions
TEC
& **DOC**

11, rue Lavoisier
75008 Paris

Chez le même éditeur

Les lipides dans le monde vivant – Introduction à la lipidomique
C. Leray, 2010.

Entérobactéries – Systématique et méthodes de diagnostic
Collection « Monographies de microbiologie »
B. Joly, A. Reynaud, 2008.

Immunologie (avec CD-ROM)
Collection de la biologie à la clinique
L. Chatenoud, J.-F. Bach, 5^e édition, 2008.

Manuel de poche de microbiologie médicale
F.H. Kayser, O. Haller, E.C. Böttger, J. Eckert, R.M. Zinkernagel, P. Deplazes,
2008.

L'essentiel de la biologie cellulaire : introduction à la biologie moléculaire de la cellule
B. Alberts, D. Bray, K. Hoplin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts,
P. Walter, 2^e édition, 2005.

Communications et signalisations cellulaires
Hormones, neuromédiateurs, cytokines, facteurs de croissance
Y. Combarnous, 2004.

Biochimie pathologique – Aspects moléculaires et cellulaires
J. Delattre, G. Durand, J.-C. Jardillier, 2003.



© LAVOISIER, 2010
ISBN : 978-2-7430-1254-0

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées dans le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 1^{er} juillet 1992 – art. L. 122-4 et L. 122-5 et Code pénal art. 425).

*Je dédie ce livre à mes collègues
et amis de l'Institut Pasteur et aux étudiants
qui ont transité par mon équipe à la faculté des sciences d'Orsay.*

Sommaire

Voir table des matières détaillée p. VI

Avant-propos	XIX
Abréviations	XXI

Partie 1

Aspects physicochimiques, chimiques, biochimiques et cellulaires

<i>Chapitre 1</i> - Histoire des tout premiers travaux	3
<i>Chapitre 2</i> - Phylogénèse des bactéries et évolution de leurs membranes	19
<i>Chapitre 3</i> - Environnement cellulaire, extraction et purification des lipopolysaccharides	33
<i>Chapitre 4</i> - Architecture générale des LPS et méthodes d'analyse	49
<i>Chapitre 5</i> - Diversité des structures des lipopolysaccharides	69
<i>Chapitre 6</i> - Biosynthèse des lipopolysaccharides	105
<i>Chapitre 7</i> - Techniques de dosage des LPS	137
<i>Chapitre 8</i> - Interactions des LPS avec les bactériophages	147
<i>Chapitre 9</i> - Les molécules de reconnaissance et les récepteurs des LPS	157
<i>Chapitre 10</i> - Signalisation par les LPS et réponses cellulaires	213
<i>Chapitre 11</i> - Action des LPS sur le cytosquelette	247
<i>Chapitre 12</i> - Action des LPS sur les lymphocytes B	253
<i>Chapitre 13</i> - Effets des LPS sur le système du complément	277
<i>Chapitre 14</i> - Activation de l'axe corticotrope par les LPS	291
<i>Chapitre 15</i> - Effets des LPS sur la mort cellulaire : nécrose, apoptose, pyroptose et autophagie	303
<i>Chapitre 16</i> - Molécules mimant certains effets des LPS	319
<i>Chapitre 17</i> - Reprogrammation, tolérance et amorçage cellulaires	331
<i>Chapitre 18</i> - Relations structures – activités biologiques des LPS	355

Partie 2

Aspects physiologiques

<i>Chapitre 19</i> - Un problème mondial de santé publique	393
<i>Chapitre 20</i> - Les lipopolysaccharides dans notre environnement	397

<i>Chapitre 21</i> - Variabilité des effets des LPS chez divers êtres vivants . . .	409
<i>Chapitre 22</i> - Pénétration et trafic des LPS dans l'organisme	429
<i>Chapitre 23</i> - Les personnes à risque	443
<i>Chapitre 24</i> - Les deux types d'effets : bénéfiques et nocifs	449
<i>Chapitre 25</i> - La fièvre induite par les LPS	473
<i>Chapitre 26</i> - Effets inflammatoires déclenchés par les LPS	487
<i>Chapitre 27</i> - Sepsis et sepsis sévère	497
<i>Chapitre 28</i> - Implication des LPS dans les états de choc	513
<i>Chapitre 29</i> - Examen clinique, diagnostic de choc septique et examens complémentaires	523
<i>Chapitre 30</i> - Effets physiopathologiques des LPS sur la coagulation sanguine	529
<i>Chapitre 31</i> - Influences réciproques entre LPS et moelle osseuse	547
<i>Chapitre 32</i> - Effets des LPS sur les barrières de l'organisme	559
<i>Chapitre 33</i> - Effets pulmonaires des LPS	571
<i>Chapitre 34</i> - Effets des LPS sur le système nerveux central et périphérique	593
<i>Chapitre 35</i> - Physiopathologie au niveau cardiaque	611
<i>Chapitre 36</i> - Effets des LPS au niveau rénal et hépatique	617
<i>Chapitre 37</i> - Physiopathologie au niveau articulaire et osseux	631
<i>Chapitre 38</i> - Lipopolysaccharides et maladies parodontales	641
<i>Chapitre 39</i> - Physiopathologie au niveau oculaire	651
<i>Chapitre 40</i> - Effets des LPS sur la gestation, la parturition et le devenir du fœtus	659
<i>Chapitre 41</i> - Les moyens naturels de protection contre les effets physiopathologiques des LPS	675
<i>Chapitre 42</i> - Stratégies de lutte contre les effets physiopathologiques des LPS	691
<i>Chapitre 43</i> - Perspectives	717
Index	721

Table des matières

Avant-propos	XIX
Abréviations	XXI

Partie 1

Aspects physicochimiques, chimiques, biochimiques et cellulaires

Chapitre 1

Histoire des tout premiers travaux

1. La fièvre et l'inflammation aux débuts de la médecine	3
2. Le XVII ^e siècle : invention du thermomètre et du microscope	6
3. Les avancées au XIX ^e siècle	8
4. Les « pyrogènes »	9
5. La thérapie non-spécifique : la toxine de Coley et les travaux de Buchner	10
6. Coloration de Gram et apparition du terme « endotoxines »	11
7. Premières études chimiques, et apparition du terme « lipopolysaccharide »	13

Chapitre 2

Phylogénèse des bactéries et évolution de leurs membranes

1. Genèse des microorganismes primitifs, précurseurs des bactéries . .	19
2. Évolution des membranes des protocellules	21
2.1. Rappel des constitutions des enveloppes de microorganismes actuels	21
2.2. L'hypothèse d'une protocellule à membrane formée d'oligomères d'isoprène	23
2.3. Suite de l'évolution des protocellules et de leur enveloppe . . .	26
3. Apparition très ancienne des lipopolysaccharides au cours de l'évolution	27
3.1. La théorie des bactéries à Gram négatif antérieures à celles à Gram positif	27
3.2. La théorie des bactéries à Gram positif antérieures à celles à Gram négatif	29
3.3. Estimation de la période d'apparition des lipopolysaccharides sur la Terre	31

*Chapitre 3***Environnement cellulaire, extraction et purification
des lipopolysaccharides**

1. Environnement moléculaire des lipopolysaccharides	35
2. Les autres structures enveloppantes dans l'environnement du LPS .	38
3. Méthodes d'extraction des LPS	39
3.1. Méthodes fondées sur des différences de solubilité ou de partition entre phases organique et aqueuse	40
3.2. Méthodes fondées sur l'emploi d'agents dissociants	42
4. Méthodes de purification des LPS	43

*Chapitre 4***Architecture générale des LPS et méthodes d'analyse**

1. Architecture générale	49
1.1. La découverte des trois régions : chaîne O, noyau et lipide A	49
1.2. Mise au point sur la terminologie	52
2. Fonctions du polysaccharide et des chaînes O pour la bactérie	53
3. Méthodes d'analyse	56
3.1. Évaluation de l'hétérogénéité de la préparation	56
3.2. Isolement d'une espèce moléculaire et clivage contrôlé	58
3.3. Méthodes physiques d'analyse : Spectrométrie de masse et RMN	60

*Chapitre 5***Diversité des structures des lipopolysaccharides**

1. Diversité et variabilité des structures des régions « lipide A »	69
1.1. Le squelette de di-glucosamine phosphorylé en 1 et 4'	70
1.2. Exemples où les groupements phosphate sont absents ou remplacés par d'autres résidus	74
1.3. Exemples de squelettes comportant des diamino-hexoses	76
1.4. Exemples de squelettes de lipides A atypiques	77
2. Diversité des structures des « noyaux »	78
2.1. Les noyaux à heptose des Entérobactéries	79
2.2. Les noyaux à heptoses chez les non-Enterobacteriaceae	81
2.3. Les noyaux dépourvus d'heptoses ou de Kdo	84
3. Les oligosaccharides de LPS toujours dépourvus de chaînes O	85
4. Les chaînes O	88
5. Caractéristiques physico-chimiques et structures supramoléculaires des LPS	91
6. Relations entre LPS et biofilms	93

*Chapitre 6***Biosynthèse des lipopolysaccharides**

1. Biosynthèse du lipide A	106
1.1. Biosynthèse de la forme canonique du lipide A	106

1.2.	Acyltransférases précoces et tardives	108
1.3.	Biosynthèse de lipides A contenant des diamino-sucres	109
1.4.	Modification de la forme canonique du lipide A par différentes enzymes	110
1.5.	Biosynthèse de squelettes mono-phosphorylés, non-phosphorylés, ou atypiques	116
2.	Addition des sucres du noyau	117
2.1.	Substitutions non-stœchiométriques sur le noyau	119
2.2.	Translocation du complexe noyau-lipide A vers le périplasma	120
3.	Biosynthèse de la chaîne O	120
3.1.	Synthèse des sous-unités O dans le cytoplasme	122
3.2.	Obtention d'une chaîne O complète dans le périplasma	124
3.3.	Fixation de la chaîne O sur le complexe noyau-lipide A	127
4.	Transfert des LPS sur la face extracellulaire de la membrane externe	128

Chapitre 7

Techniques de dosage des LPS

1.	Teneur en LPS évaluée par dosage d'un constituant caractéristique	137
1.1.	Dosage du Kdo	137
1.2.	Dosage de l'acide 3-hydroxymyristique	138
2.	Dosages par déplacement du maximum d'absorption de colorants	138
2.1.	Dosage à la carbocyanine	138
2.2.	Dosage au bleu de 1,9-diméthyleméthylène	139
3.	Les tests fondés sur la pyrogénicité, la toxicité et la réaction de Shwartzman	139
4.	Le test LAL	140
5.	Dosage de LPS dans le sang total	143

Chapitre 8

Interactions des LPS avec les bactériophages

1.	Fixation du phage sur le LPS	147
2.	Clivage des LPS par les phages	149
3.	Modification de la biosynthèse des LPS par les phages	151

Chapitre 9

Les molécules de reconnaissance et les récepteurs des LPS

1.	L'hypothèse historique d'un « récepteur du Kdo »	158
2.	Les nombreuses molécules de reconnaissance de la région lipide A	160
2.1.	Protéines bactériennes pouvant fixer les LPS	160
2.2.	Protéines produites par les insectes et les amphibiens	163
2.3.	Protéines de la coagulation : de l'hémolymphe des arthropodes au plasma des mammifères	164
2.4.	Protéines de transport de lipides	165
2.5.	Autres protéines circulantes	168
2.6.	Protéines des granules de neutrophiles	170

2.7. Protéines produites par les cellules épithéliales, les lymphocytes T, et les cellules NK	173
2.8. Protéines pulmonaires fixant les LPS	173
2.9. Motif structural commun aux protéines solubles fixant les LPS	176
2.10. Molécules membranaires fixant le lipide A et impliquées dans la signalisation et/ou l'internalisation	177
2.11. Molécules intracellulaires fixant les LPS	189
2.12. Mécanismes coopératifs et anti-coopératifs entre molécules liant les LPS : Interactions entre ces molécules et transferts des LPS	191
3. Effets des variations structurales du lipide A sur les interactions avec les molécules de reconnaissance	195
4. Conclusions et perspectives sur les molécules liant les LPS	196

Chapitre 10

Signalisation par les LPS et réponses cellulaires

1. Signalisation chez les monocytes/macrophages	214
1.1. La voie dépendante de MyD88	214
1.2. La voie dépendante de TRIF (et indépendante de MyD88) ...	218
1.3. Autres embranchements de signalisation (Tpl2, PI3K, céramides)	221
1.4. Modulation par des constituants membranaires autres que TLR4	226
2. Signalisation chez les lymphocytes B	228
3. Signalisation chez les neutrophiles et autres granulocytes	230
4. Signalisation chez les cellules endothéliales	232
5. Signalisation chez les cellules épithéliales (pulmonaires et intestinales)	234
6. Signalisation chez les fibroblastes	235
7. Signalisation chez les cellules dendritiques	235
8. Interactions entre différentes voies de signalisation	237

Chapitre 11

Action des LPS sur le cytosquelette

1. Interaction directe des LPS avec des constituants du cytosquelette ..	247
2. Réorganisation du cytosquelette induite par les LPS	248
2.1. Réorganisation des microfilaments induite par les LPS	248
2.2. Réorganisation des microtubules induite par les LPS	249
2.3. Effet direct (anti-apoptotique) et indirect (<i>via</i> SP-A) des LPS sur les filaments intermédiaires	250
2.4. Effets des LPS sur les cellules cancéreuses <i>via</i> le cytosquelette	250

Chapitre 12

Action des LPS sur les lymphocytes B

1. Apparition de la sensibilité aux LPS au cours de la différenciation de la lignée lymphocytaire B	253
2. Effets des LPS sur les différentes populations de lymphocytes B matures	256

3. Les LPS comme antigènes T-indépendants de type I et leurs divers épitopes	260
4. LPS et vaccins	263
5. Mimétisme antigénique et auto-anticorps attribuables à certains LPS	265
6. Implication des LPS dans la commutation isotypique	267
7. Effets des LPS sur la réponse des lymphocytes B à un autre antigène	268
8. Effets cellulaires de la région polysaccharidique	270

Chapitre 13

Effets des LPS sur le système du complément

1. Le rôle des trois voies d'activation du complément dans l'immunité innée	277
2. Activation de la « voie classique » par le lipide A, ou par des complexes LPS/anticorps anti-LPS	279
3. Activation de la « voie alterne » par la chaîne O, mais en présence d'un support particulaire	281
4. Influence des LPS sur la « voie lectine »	283
5. Mécanismes impliquant les pentraxines	285
6. Effets indirects des LPS, médiés par l'activation du complément ..	285

Chapitre 14

Activation de l'axe corticotrope par les LPS

1. Activation par les LPS <i>via</i> les cytokines	291
2. Intervention du MIF	294
3. Intervention de la leptine	296
4. Participation d'autres molécules : LIF, prostaglandines, C5a	298
5. Effets des LPS sur l'apprentissage et la mémoire <i>via</i> l'axe corticotrope et les neutrophines	298

Chapitre 15

Effets des LPS sur la mort cellulaire : nécrose, apoptose, pyroptose et autophagie

1. Effets induits <i>in vitro</i> par les LPS	306
1.1. Effets apoptotique, autophagique et nécrotique chez les monocytes/macrophages	307
1.2. Effet des LPS chez les fibroblastes	309
1.3. Effets chez les cellules endothéliales	309
1.4. Effet anti-apoptotique chez les neutrophiles	311
1.5. Effet anti-apoptotique chez les lymphocytes B	312
2. Apoptose induite <i>in vivo</i> au cours du sepsis	314

Chapitre 16

Molécules mimant certains effets des LPS

1. Effets de substances structurellement apparentées aux LPS	319
--	-----

1.1. Les glycoconjugués de parasites (lipophosphoglycanes et glycosyl-inositolphospholipides)	319
1.2. Les constituants membranaires de mycobactéries	322
1.3. Les glycosphingolipides de <i>Sphingomonas</i>	323
1.4. Les glycolipides de spirochètes	324
1.5. Le rhamnolipide de <i>Burkholderia</i>	325
2. Le cas d'une substance exogène non apparentée aux LPS : le taxol .	325
3. Substances endogènes agissant sur TLR4	326

Chapitre 17

Reprogrammation, tolérance et amorçage cellulaires

1. Historique et terminologie	331
2. Reprogrammation in vitro induite par des molécules autres que les LPS	333
3. Reprogrammation in vitro induite par les LPS : désensibilisation ou amorçage non-spécifiques ou spécifiques	336
3.1. Mécanismes dépendant d'un facteur extracellulaire	337
3.2. Mécanismes membranaires affectant un récepteur des LPS . .	339
3.3. Mécanismes intracellulaires affectant les voies de signalisation	339
3.4. Mécanismes chez des types cellulaires autres que les macrophages	343
4. Reprogrammation observée ex vivo	344
5. Reprogrammation observée in vivo	346

Chapitre 18

Relations structures – activités biologiques des LPS

1. Comparaison des activités de lipides A de structures différentes . . .	355
1.1. Les LPS pleinement actifs	357
1.2. LPS à activités antagonistes, dépendantes de l'espèce hôte . .	357
1.3. Réduction de quelques activités pour le lipide A de <i>Bordetella pertussis</i>	360
1.4. Les lipopolysaccharides quasi inactifs	361
1.5. Les lipopolysaccharides à faible activité agoniste	364
1.6. Lipopolysaccharides à activité agoniste indépendante de TLR4	366
1.7. Lipides A à squelette disaccharidique mixte	372
2. Utilisation de composés modèles obtenus par synthèse chimique . .	372
2.1. Relations entre la présence de groupements chimiques et les activités	372
2.2. Antagonistes synthétiques	375
2.3. Relations entre structures supramoléculaires (tridimensionnelles) et activités	377

*Partie 2***Aspects physiologiques***Chapitre 19***Un problème mondial de santé publique***Chapitre 20***Les lipopolysaccharides dans notre environnement**

1. Les endotoxines dans l'habitat	397
2. Les endotoxines dans les lieux de travail	399
2.1. Dans les usines de compostage des déchets	400
2.2. Dans l'industrie du coton	401
3. Endotoxines véhiculées par les systèmes de climatisation ou d'aération	402
4. Normes admises pour les niveaux d'endotoxines	403
5. Les endotoxines dans l'environnement hospitalier	404
6. Éliminations des LPS des matériels médicaux et des produits injectables	404

*Chapitre 21***Variabilité des effets des LPS chez divers êtres vivants**

1. Les LPS chez les invertébrés	409
1.1. Desmoponges, Echinodermes et Ascidies	410
1.2. Mollusques, annélides et Nématodes	411
1.3. Les arthropodes (insectes, mérostomacés, arachnides et décapodes)	412
2. Les LPS chez les plantes	414
3. Les LPS chez les vertébrés	416
3.1. Les poissons	417
3.2. Les amphibiens	418
3.3. Tortues et reptiles	419
3.4. Les oiseaux	419
3.5. Les mammifères	419
4. Variabilité génétique affectant les réponses aux LPS au sein d'une même espèce	421

*Chapitre 22***Pénétration et trafic des LPS dans l'organisme**

1. Pénétration par infection	429
2. Largage par la bactérie de ses molécules de LPS sous forme de « blebs »	430
3. Pénétration directe dans les voies aériennes de LPS en suspension	432
4. Pénétration par translocation des molécules de LPS à travers la paroi intestinale	432

4.1. Pénétration des LPS dans le sang <i>via</i> une alimentation riche en graisses	432
4.2. Pénétration des LPS dans le sang à la suite d'un traumatisme	433
4.3. Pénétration des LPS dans le sang lors d'un effort sportif	433
5. Transport des LPS dans le sang et diffusion vers différents organes	434
6. Trafic cellulaire des LPS : internalisation, recyclage en surface et catabolisme	435
6.1. Internalisation cellulaire des LPS <i>via</i> des récepteurs	435
6.2. Recyclage en surface de certains LPS après internalisation ..	437
6.3. Catabolisme des LPS	437

Chapitre 23

Les personnes à risque

1. Influence des superantigènes	444
2. Le cas des grands brûlés	445
3. Risques liés au diabète	445
4. Risques chez les malades atteints de cirrhose	446

Chapitre 24

Les deux types d'effets : bénéfiques et nocifs

1. Implication des LPS dans la maturation du système immunitaire ..	449
2. Effets bénéfiques des LPS	450
2.1. Effet antitumoral	450
2.2. Effet protecteur contre l'atopie	452
2.3. Effet protecteur contre les atteintes cérébrales	452
2.4. Effet adjuvant	454
2.5. Effet radioprotecteur	455
3. La cascade des effets physiopathologiques des LPS	455
4. Implication des LPS dans d'autres pathologies	461
4.1. Maladies auto-immunes	462
4.2. Diabète et obésité	463
4.3. Réaction du greffon contre l'hôte	463
5. Effets d'autres substances sur les réponses aux LPS : Sensibilisation et synergie	464

Chapitre 25

La fièvre induite par les LPS

1. Description globale de l'effet pyrogène des LPS	473
2. La thermorégulation	476
3. Mécanismes de l'effet pyrogène des LPS	477
3.1. La production d'IL-1b : rôles de P2X ₇ , de la pannexine-1 et de la cryopyrine	479
3.2. Rôle des prostaglandines E2 et F2a	480
3.3. Voies indépendantes de PGE2 : CRH, endothéline-1 et opioïdes endogènes	481

3.4. Rôle de la leptine	482
3.5. Angiotensine II, orexines et neuropeptide Y	483

Chapitre 26

Effets inflammatoires déclenchés par les LPS

1. Mécanisme général de l'inflammation	487
2. Induction de l'inflammation par les LPS	490
2.1. Effets inflammatoires des LPS <i>via</i> le système du complément	490
2.2. Effets inflammatoires des LPS <i>via</i> le système de coagulation	491
2.3. Action des LPS sur les cellules endothéliales (expression de PRCP)	491
2.4. Effets inflammatoires des LPS <i>via</i> les monocytes/macrophages	492
2.5. Effets inflammatoires des LPS <i>via</i> le système nerveux	495

Chapitre 27

Sepsis et sepsis sévère

1. Définition	497
2. L'infection et son traitement	498
3. L'injection de LPS comme modèle expérimental de sepsis	499
4. Effets métaboliques d'une injection de LPS	500
5. Un nouveau paradigme pour le « syndrome de sepsis »	501
6. Mécanismes du passage d'un état inflammatoire à des troubles cardio-circulatoires	503
6.1. L'état inflammatoire	503
6.2. Atteinte de l'endothélium vasculaire	504
6.3. Effets cardiocirculatoires	506
6.4. Effet de l'inflammation sur le système de coagulation sanguine	506
7. Thérapies recommandées pour la prise en charge hémodynamique du sepsis	507

Chapitre 28

Implication des LPS dans les états de choc

1. Définition de l'état de choc	513
2. LPS et « choc rapide »	514
3. Choc endotoxinique et choc septique	515
4. Signes cliniques en faveur d'un choc septique	516
5. Les différentes phases du choc septique	516
6. Défaillance circulatoire au cours du choc septique	517
7. Les défaillances multiviscérales	518
8. Traitements	519

*Chapitre 29***Examen clinique, diagnostic de choc septique
et examens complémentaires**

1.	L'examen clinique et le diagnostic	523
1.1.	Authentifier que le patient est bien en état de choc	523
1.2.	Distinguer le choc septique des autres types de chocs	524
1.3.	Attester et localiser l'infection	525
2.	La prise en charge immédiate	526
3.	Les examens complémentaires	527

*Chapitre 30***Effets physiopathologiques des LPS sur la coagulation sanguine**

1.	Hémostase et LPS	529
1.1.	Effet des LPS sur le système procoagulant	530
1.2.	Effet des LPS sur le système anticoagulant	534
1.3.	Effet des LPS sur le système de fibrinolyse	536
1.4.	Déficiences congénitales et polymorphismes génétiques affectant les effets des LPS sur l'hémostase	538
2.	Les LPS peuvent induire une coagulation intravasculaire disséminée	540
3.	Les effets inflammatoires et vasculaires des LPS liés aux troubles de l'hémostase	541

*Chapitre 31***Influences réciproques entre LPS et moelle osseuse**

1.	Effets des LPS sur les cellules médullaires en culture	549
2.	Effets des LPS sur l'hématopoïèse	550
3.	Effet radioprotecteur des LPS pour les cellules de moelle osseuse .	551
4.	Influences des cellules de moelle osseuse sur les effets des LPS ...	552
4.1.	Réparation tissulaire ou induction d'une tolérance.	552
4.2.	Greffe de moelle osseuse et LPS de la flore intestinale	553

*Chapitre 32***Effets des LPS sur les barrières de l'organisme**

1.	La peau	559
2.	La barrière intestinale	564
3.	La barrière endothéliale	566

*Chapitre 33***Effets pulmonaires des LPS**

1.	Environnement moléculaire et cellulaire des LPS dans les alvéoles	573
2.	Effets directs des LPS sur les cellules alvéolaires	576
3.	Modification des effets des LPS par les autres molécules alvéolaires	579
4.	Les atteintes pulmonaires induites par les LPS : ALI et SDRA	582
5.	Conséquences pulmonaires de l'accès systémique d'un LPS	583

6.	Effets des LPS sur les poumons du fœtus et du nouveau-né	584
7.	Effets pulmonaires des LPS dans l'allergie et l'asthme	585

Chapitre 34

Effets des LPS sur le système nerveux central et périphérique

1.	Mécanismes généraux d'action sur le système nerveux central	593
2.	Emploi ancien des endotoxines en psychiatrie	596
3.	Emploi des LPS dans un modèle animal d'étude de la migraine . . .	596
4.	Effet bénéfique des LPS sur l'ischémie	597
5.	Effets sur le comportement et la cognition	597
6.	Effets des LPS sur le sommeil	600
7.	Effets d'une exposition maternelle aux LPS sur le cerveau du fœtus	601
8.	Pénétration intracrânienne des LPS lors de méningites bactériennes	601
9.	Implication dans la maladie de Parkinson	602
10.	Analogies entre les effets des LPS et du peptide β -amyloïde	604
11.	Rétroaction vers le système immunitaire systémique via les catécholamines	604
12.	Système nerveux périphérique et douleur	605

Chapitre 35

Physiopathologie au niveau cardiaque

1.	Atteinte cardiaque au cours de l'endotoxémie	611
2.	Effet bénéfique des LPS sur l'ischémie cardiaque et récepteurs aux cannabinoïdes	614

Chapitre 36

Effets des LPS au niveau rénal et hépatique

1.	Effets rénaux des LPS lors d'endotoxémies ou d'infections urinaires	617
1.1.	Vasoconstriction rénale	618
1.2.	Fibrose et coagulation	620
1.3.	La réaction de Shwartzman au niveau rénal	621
1.4.	Hémodialyse	621
1.5.	Effets rénaux des LPS au cours d'infections du tractus urinaire	622
1.6.	Prévention et prise en charge de la défaillance rénale	623
2.	Relations entre le foie et les LPS	624
2.1.	Atteinte hépatique au cours de l'endotoxémie	624
2.2.	Les dysfonctionnements hépatiques aggravent les effets des LPS	625

Chapitre 37

Physiopathologie au niveau articulaire et osseux

1.	Polyarthrite rhumatoïde	632
2.	Arthrite réactive	634
3.	Spondylarthrite ankylosante	635

4. Arthrite associée à la maladie de Behçet	635
5. LPS et résorption osseuse	636

Chapitre 38

Lipopolysaccharides et maladies parodontales

1. Lésions des tissus mous parodontaux	642
2. Dysfonctionnement du mécanisme de réparation de l'os alvéolaire .	643
2.1. Effets indirects des LPS	644
2.2. Effets directs des LPS sur les ostéocytes	646
3. Incidence des LPS d'origine parodontale avec d'autres pathologies	646

Chapitre 39

Physiopathologie au niveau oculaire

1. LPS et conjonctivites	651
2. LPS et kératites	653
3. LPS et uvéites	654
4. Action des LPS au niveau rétinien	655

Chapitre 40

Effets des LPS sur la gestation, la parturition et le devenir du fœtus

1. Les voies d'accès des LPS qui affectent la gestation	659
2. SP-A, une molécule pulmonaire impliquée dans la parturition et la reconnaissance des LPS	660
3. Effet abortif des LPS	662
4. Déclenchement prématuré de la parturition par les LPS	663
5. Chute de la réponse fébrile de la mère aux LPS en fin de grossesse	664
6. Réduction post-partum de la capacité de la mère à détruire les LPS	666
7. Incidences cérébrales chez le nouveau-né : leucomalacies	666
8. Incidence sur les réponses neuroimmunes	668
9. Incidence sur la schizophrénie	668
10. Incidence sur l'autisme	669

Chapitre 41

Les moyens naturels de protection contre les effets physiopathologiques des LPS

1. Les produits bactéricides : lactoferrine, défensines et BPI	675
2. Neutralisation, destruction ou évacuation des LPS	678
2.1. Neutralisation des LPS : BPI et lipoprotéines	678
2.2. Dégradation enzymatique des LPS : acyloxyacy hydrolase et phosphatase alcaline	679
2.3. Évacuation des LPS	680
3. Diminution de la coagulation et de l'inflammation induites par les LPS	680
3.1. La protéine anticoagulante APC	680
3.2. Mécanisme anti-inflammatoire <i>via</i> IRAK-M et tolérance aux LPS	681

3.3. Cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, IL-13 et TGF- β	681
3.4. Mécanisme anti-inflammatoire <i>via</i> SOCS	682
3.5. Effet anti-inflammatoire des HSP	682
4. Trans-répression de gènes inflammatoires par des récepteurs nucléaires	683
5. Mécanismes anti-inflammatoires <i>via</i> le système nerveux	684
6. Effet anti-inflammatoire des corps apoptotiques	685

Chapitre 42

Stratégies de lutte contre les effets physiopathologiques des LPS

1. Les antibiotiques	691
2. Neutralisation, dégradation ou élimination des LPS circulants	693
2.1. Neutralisation des LPS par des anticorps	693
2.2. Neutralisation des LPS par des protéines exogènes	695
2.3. Neutralisation par des protéines endogènes (BPI, lactoferrine)	695
2.4. Dégradation enzymatique (acyloxyacyhydrolase ; phosphatase alcaline)	696
2.5. Élimination des LPS par circulation extra-corporelle	696
3. Ciblage des récepteurs des LPS	697
3.1. Neutralisation des protéines de transfert des LPS à ses récepteurs (anticorps anti-LBP et anti-CD14)	697
3.2. Anticorps anti-TLR4	698
3.3. Antagonistes de TLR4/MD-2	698
3.4. Inhibiteurs des voies de signalisation initiées par TLR4/MD-2	699
4. Ciblage du système du complément	700
4.1. Blocage de C5a et de C5aR	700
4.2. Utilisation de l'inhibiteur Inter-a de la trypsine	700
5. Inhibition de l'activation par les LPS de la cascade de coagulation	701
6. Thérapeutiques en aval, visant au traitement du SIRS et du sepsis	702
6.1. Inhibition des médiateurs pro-inflammatoires ou cytotoxiques	702
6.2. Inhibition des voies de signalisation impliquées dans l'inflammation	704
6.3. Action sur le métabolisme des lipides	705
6.4. Inhibition de l'apoptose et des lésions tissulaires	707

Chapitre 43

Perspectives

Index	721
-------	-----

Avant-propos

Paul Valéry disait avec une certaine malice que « ce qu'il y a de plus profond dans l'homme, c'est la peau » (*L'Idée fixe*, 1932). En le parodiant quelque peu nous pourrions dire que ce qui nous touche le plus chez les bactéries est leur surface. Et les lipopolysaccharides sont d'éminents constituants de surface pour une multitude d'entre elles. Situés à l'interface entre leur monde et le nôtre ils se manifestent à nous par une gamme si étendue d'effets cellulaires et physiologiques qu'aucune autre substance d'origine biologique ne peut se prévaloir de l'égaliser. Parmi ces effets, certains sont relativement anodins comme la fièvre, d'autres sont bénéfiques comme l'effet adjuvant, mais beaucoup sont pathologiques et posent un grave problème de santé publique, y compris dans les pays développés. Aussi n'est-il pas surprenant que ce thème de recherche ait engendré un nombre considérable de travaux. Au fil des recherches la découverte que presque toutes les grandes fonctions de l'organisme sont affectées directement ou indirectement par les lipopolysaccharides a accéléré encore le rythme des travaux. Lorsqu'encore étudiant, en 1967, j'ai commencé un travail de recherche, 185 articles ont traité cette année-là de ces molécules. Mais actuellement, près de 4 400 articles portant en totalité ou en partie sur les lipopolysaccharides sont publiés tous les ans, soit une moyenne d'un article toutes les deux heures !

Malgré ce foisonnement de publications scientifiques, ce domaine de recherche reste très mal connu du grand public, des étudiants, et même d'un certain nombre d'enseignants en biologie. Il m'est apparu que cette lacune pourrait être imputable à un type de communication trop ciblée des acteurs mêmes de cette discipline, ce qui a constitué sans doute la motivation qui m'a fait accepter d'écrire cet ouvrage.

Plus encore que beaucoup d'autres, cette thématique constitue un vaste champ de recherche, à l'interface de nombreuses disciplines scientifiques comme la chimie organique (pour la conception et la synthèse d'analogues structuraux agonistes ou antagonistes), la biophysique (pour l'utilisation de diverses méthodes d'analyse de ces molécules (comme la RMN, la spectrométrie de masse et les études cristallographiques), la biochimie moléculaire et cellulaire (pour l'étude des mécanismes de signalisation), la microbiologie (pour l'étude de la biosynthèse de ces molécules chez différents genres bactéries), l'immunologie (pour l'étude des réponses immunitaires innées et acquises que déclenchent ces molécules), la génétique (de la bactérie à l'homme) et bien sûr la médecine (pour la

compréhension des effets pathophysiologiques déclenchés et l'évaluation des moyens mis en œuvre pour les prévenir et les guérir).

Voilà qui explique qu'il n'ait pas fallu moins de 43 chapitres dans cet ouvrage pour donner au lecteur un aperçu de ce sujet.

La première partie de l'ouvrage traite de tous les aspects qui ne relèvent pas de la physiologie. Elle débute par un rappel historique des travaux des pionniers dans ce domaine, puis par une description de la phylogénèse des microorganismes qui a conduit à l'apparition des molécules de lipopolysaccharides sur la Terre. Ensuite, cinq chapitres ont traité à la localisation et la fonction des lipopolysaccharides dans la bactérie, leur biosynthèse, la variabilité de leurs structures et les méthodes d'analyse et de dosage. Une dizaine de chapitres se rapportent ensuite aux interactions des lipopolysaccharides avec différentes molécules et récepteurs, avec des bactériophages et avec différents types cellulaires. Les effets des lipopolysaccharides sur ces types cellulaires (signalisation, amorçage, reprogrammation, apoptose) et les relations entre ces effets cellulaires et les structures des lipopolysaccharides sont plus particulièrement décrits.

La seconde partie de l'ouvrage porte sur les effets physiologiques des lipopolysaccharides, chez l'homme et les autres êtres vivants. Les premiers chapitres commencent par l'évaluation des teneurs en lipopolysaccharides dans différents environnements, leurs voies d'entrée dans l'organisme et les personnes à risque. Ensuite, les mécanismes d'action sont détaillés, tels que la fièvre, l'inflammation, la coagulation sanguine, mais aussi les mécanismes d'action sur différents organes particulièrement affectés (poumons, reins, foie, cœur, moelle osseuse, système nerveux central, etc.). Cette seconde partie se termine par les moyens naturels de défense contre les lipopolysaccharides et les moyens préventifs ou curatifs de lutte contre leurs effets pathophysiologiques.

L'un de mes souhaits est que cet ouvrage, en regroupant en un petit nombre de pages les données les plus pertinentes de l'immense littérature sur ce sujet, soit parvenu à fournir aux personnes peu familières du domaine un éclairage sur ses nombreuses facettes. Le second souhait est que cet ouvrage puisse informer les étudiants sur la richesse de ce thème de recherche et leur donner l'envie de s'y investir pour devenir, dans quelques années, les continuateurs de l'histoire ici contée.

Abréviations

A549	lignée de cellules épithéliales alvéolaires de type II
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
AChE	acétylcholinestérase
AcLDL	Lipoprotéines acétylées de faible densité
ACP	<i>acyl carrier protein</i>
ACTH	<i>adrénocorticotropin hormone</i> (ou corticotropine)
AHA	American Hospital Association
AID	cytidine déaminase induite après activation
AIF	<i>apoptosis inducing factor</i>
ALF	facteur anti-LPS
ALI	<i>acute lung injury</i>
ANG II	angiotensine II
AOAH	acyloxyacyl hydrolase
AP-1	<i>activator protein-1</i> (facteur de transcription)
APC	<i>activated protein C</i> (protéine C activée)
APHA	American Public Health Association
ApoE	apolipoprotéine E
APP	<i>acute phase proteins</i>
AQP	aquaporine
AQP2	aquaporine-2
Ara4N	4-amino arabinose
ARDS	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (<i>Acute Respiratory Distress Syndrom</i>)
ASC	<i>apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD</i>
a-SMase	sphingomyélinase acide
ASS	arginosuccinate synthetase
AT	antithrombine
ATCH	hormone adréno-corticotropique (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AVC	accident vasculaire cérébral
AVP	[8-arginine]-vasopressine
BAFF	<i>B-cell activating factor of the TNF family</i>
BCR	<i>B cell receptor</i>
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>

BFU-E	<i>burst-forming unit erythroid</i>
BHE	barrière hémato-encéphalique
Blimp-1	<i>B-lymphocyte-induced maturation protein-1</i>
BMR	bactéries multirésistantes
BPI	<i>bactericidal/permeability-increasing protein</i>
Btk	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
C5a	constituant 5a du complément (anaphylatoxine)
CAK	<i>ceramide activated proline-directed kinase</i>
CaMK II	kinase calcium-dépendante
CAP	cathétérisme artériel pulmonaire
CAP18	<i>cathelicidin antimicrobial protein-18</i>
CAP37	<i>cationic antibiotic protein-37</i>
CARD	<i>caspase recruitment domain</i>
CD14	<i>cluster differentiation antigen 14</i>
CD47	<i>integrin-associated protein</i>
CD87/uPAR	<i>urokinase-type plasminogen activator receptor</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CEN	Comité Européen de Normalisation
CETP	protéine de transfert des esters du cholestérol
CFTR	canal chlorure impliqué dans la mucoviscidose (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
CFU	facteur stimulant la formation de colonies
CFU-GM	<i>colony-forming unit granulocyte-macrophage</i>
CGRP	peptide relié au gène de la calcitonine
cIAP	<i>cellular inhibitor of apoptosis proteins</i>
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée (ou DIC)
CLP	<i>cecal ligation and puncture</i>
CM	chylomicrons
CMC	concentration micellaire critique
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>
COX-2	cyclooxygénase, isoforme 2 (ou PTGS2)
CPA	cellule présentatrice de l'antigène
CREB	<i>cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein</i> (facteur de transcription)
CRF	<i>corticotropin-releasing factor</i>
CRH	<i>corticotrophin-releasing hormone</i> (anciennement CRF)
CRP	protéine C-réactive (<i>C reactive protein</i>)
CRT	calréticuline
CTIN	Comité Technique des Infections Nosocomiales
CVO	organes circumventriculaires
DAF	<i>decay accelerating factor</i>
DAG	2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-glucose
DAG	1,2-diacylglycerol
DAHP	2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine
DDR1	récepteur à domaine discoidine de type 1

DEFB123	défensine β 123
DGS	Direction Générale de la Santé
DhA	acide 3-désoxy-D-lyxo-heptulosarique
DIC	<i>disseminated intravascular coagulation</i> (ou CIVD)
DISC	<i>death-inducing signaling complex</i>
DO₂	délivrance d'oxygène
Dok	<i>downstream of tyrosine kinases</i>
EACA	acide ϵ -aminocaproïque
EBF	<i>early B-cell factor</i>
ECA	<i>enterobacterial common antigen</i>
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECPR	<i>endothelial protein C receptor</i>
EDHF	<i>endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>
ELAM-1	<i>endothelial-leukocyte adhesion molecule 1</i>
EMB11	marqueur macrophagique
ENA-78	<i>epithelial cell-derived neutrophil-activating protein-78</i> (chimiokine)
EndoG	endonucléase G
eNOS	NO synthase endothéliale (ou NOS-3)
ENP	<i>endotoxin-neutralizing protein</i>
EPS	<i>extracellular polymeric substances</i>
ESI	ionisation par électrospray
ET-1	endothéline-1
EtnP	phosphoryléthanolamine
ETO	échocardiographie transœsophagienne
FAB	(ionisation par) bombardement d'atomes rapides
FAIMS	<i>high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry</i>
FAK	<i>focal adhesion kinase</i>
Fas-L	ligand de Fas
FB	lymphocytes B foliculaires
FDPs	produits de dégradation de la fibrine (fibrin degradation products)
FERM	domaine commun à la famille ERM (<i>ezrin/radixin/moesin</i>) des protéines d'adhésion
FEV₁	volume respiratoire forcé en 1 seconde
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
FIO₂	fraction de l'oxygène dans l'air inspiré
Flk-1	<i>fetal liver kinase 1</i>
fMLP	N-formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine
Fnt	facteurs neurotrophiques
FRET	transfert d'énergie par résonance entre molécules fluorescentes
FV	facteur V de la coagulation sanguine
Ga	milliard d'années
GAG	glycosaminoglycanes
GalA	acide galacturonique
GARG16	<i>glucocorticoid-attenuated response gene 16</i>
GAS6	<i>growth arrest-specific 6</i>
GIPL	glycosyl-inositolphospholipide

GM1	ganglioside M1
GM-CSF	<i>granulocyte/macrophage colony-stimulating factor</i>
GMO	granulocytes de la moelle osseuse
GPI	glycosylphosphatidylinositol
GR	récepteur aux glucocorticoïdes
GRE	éléments de réponse aux glucocorticoïdes (<i>glucocorticoid-responsive elements</i>)
GSH	glutathion réduit
GSL	glycosphingolipides
Hb	hémoglobine
HBP	<i>Heparin-Binding protein</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HMG-1	<i>high mobility group-1</i>
HMGB1	<i>high mobility group box-1 protein</i>
HMG-CoA	3-hydroxyméthyl-3-méthylglutaryl coenzyme A
HO-1	hème oxygénase-1
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
HPLC	chromatographie liquide à haute performance (ou « sous haute pression »)
HR	réponse hypersensible
HR-MAS	<i>high-resolution magic angle spinning</i>
HRP	peptides riches en histidine
HSP	<i>heat shock protein</i> (protéine de choc thermique)
IaI	<i>inter-α trypsin inhibitor</i>
IAP	phosphatase alcaline intestinale
IC	index cardiaque
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule-1</i> (molécule d'adhésion intracellulaire-1)
ICOH	Commission Internationale de Santé au Travail (<i>International Commission on Occupational Health</i>)
IFN-RI	Récepteur à l'interféron de type I
IFN-β	interféron bêta
IFN-γ	interféron gamma
IL-10	interleukine 10
IL-1ra	<i>IL-1 receptor antagonist</i> (antagoniste du récepteur de l'IL-1)
IL-1β	interleukine-1 beta
IL-33	interleukine 33
IL-4	interleukine 4
iNOS	NO synthase inductible (ou NOS2)
iPLA₂	phospholipase A ₂ calcium-indépendante
IRF	facteur de régulation de l'interféron
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (score de CIVD).
JAK	<i>Janus protein tyrosine kinase</i>
Kdo	acide 3-désoxy-D-manno-oct-2-ulosonique
KO	(animal) invalidé (<i>knock-out</i>) pour un gène donné
Ko	acide D-glycero-D-talo-oct-2-ulosonique
LAK	<i>lymphocyte-activated killers</i>
LAL	<i>Limulus amoebocyte lysate</i> (lysate d'amœbocytes de limule)

LALF	facteur anti-LPS de la limule
LAM	lipoarabinomannane
LBP	<i>LPS-binding protein</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i> (lipoprotéines de faible densité)
LIF	<i>leukemia inhibitory factor</i>
LM	lipomannane
L-NAME	N(G)-nitro L-arginine methyl ester
L-NMMA	N(G)-monomethyl-L-arginine
LOS	lipooligosaccharide
LPA	acide lysophosphatidique
LPG	lipophosphoglycane
LpxC	UDP-3-O-[3-hydroxymyristoyl]-N-acetyl-glucosamine déacétylase
LRP	<i>LDL receptor-related protein</i>
LRR	séquences répétitives riches en leucine (<i>leucine-rich repeats</i>)
LTA	acide lipoteichoïque
LTQ	<i>linear trap quadrupole</i>
LUCA	last universal common ancestor
MAC	<i>membrane attack complex</i>
MAL	<i>MyD88 adapter-like</i> (autre nom : TIRAP)
MALDI	désorption/ionisation laser assistée par matrice (<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>)
MALP-2	<i>macrophage activating lipopeptide-2</i>
MAP3K	MAP kinase kinase kinase
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i> (MAP kinase)
MAPK1/3	MAP-kinases 1/3
MASP	Sérine protéase associée à MBL (<i>MBL-associated serine protease</i>)
MBL	lectine liant les mannanes (<i>Mannan Binding Lectin</i>)
MBP	protéine basique de la myéline
mCD14	forme membranaire de CD14
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i> (chimiokine)
M-CSF	<i>macrophage colony stimulating factor</i>
MDLA	<i>alpha-methyl-DL-aspartic acid</i>
MDO	<i>membrane-derived oligosaccharides</i>
MHC	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
MIF	<i>macrophage migration inhibitory factor</i>
MIP-2	<i>macrophage inflammatory protein-2</i>
MKP-1	MAPK phosphatase 1
mLBP	forme membranaire de la LBP
MMP	<i>matrix metalloproteinase</i>
MMP9	métalloprotéinase matricielle-9 (<i>matrix metalloproteinase-9</i>)
MOF	multiple organ failure
mPGES-1	prostaglandine E synthase 1 microsomale
MPLA	<i>monophosphoryl lipid A</i>
MSH	<i>melanocyte-stimulating hormone</i>
MSP	<i>macrophage stimulating protein</i>
MTP	<i>mitochondrial permeability transition pores</i>

MyD88	<i>myeloid differentiation factor 88</i>
MZB	lymphocytes B de la zone marginale
NALP3	cryopyrine
NBD	domaine fixant les nucléotides (<i>nucleotide binding domain</i>)
NEMO	<i>NF-κB essential modulator</i> ; IKKγ
NETs	pièges extracellulaires des neutrophiles (<i>neutrophil extracellular traps</i>)
NFS	numération - formule sanguine
NF-κB	<i>nuclear factor-kappa B</i> (facteur de transcription nucléaire)
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NIK	<i>NF-κB inducing kinase</i>
NK	<i>natural killer (cell)</i> [(cellule) tueuse naturelle]
NK-1	récepteur neurokine-1 (récepteur de la « substance P »)
NKT	<i>natural killer T (cell)</i>
NOE	<i>nuclear overhauser effect</i>
NOS-2	NO-synthase inductible (ou iNOS)
NOS-3	NO synthase endothéliale (ou eNOS)
NOSi	NO synthase inductible (ou iNOS ou NOS-2)
NPY	neuropeptide Y
n-SMase	sphingomyélinase neutre
NT-3	<i>neurotrophin-3</i>
OAP	œdème aigu du poumon
ODF	<i>osteoclast differentiation factor</i>
ODTS	syndrome toxique de poussières organiques (<i>organic dust toxic syndrome</i>)
Omp	<i>outer membrane protein</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPG	ostéoprotégérine
OVLТ	organe vasculaire de la lame terminale
PAD	pression artérielle diastolique
PAF	<i>platelet activating factor</i> (facteur activateur des plaquettes)
PAI-1	<i>plasminogen activator inhibitor-1</i> (inhibiteur-1 de l'activateur tissulaire du plasminogène)
PAM	pression artérielle moyenne
PAMP	motifs moléculaires associés à des pathogènes (<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>)
PAO₂	pression partielle en oxygène
PAPO	pression artérielle pulmonaire occlusive
PAR	récepteurs activés par des protéases (PAR-1, PAR-2, PAR-3, PAR-4)
PARP	poly-ADP-ribose polymérase
PAS	pression artérielle systolique
PBEF	<i>pre-B cell colony-enhancing factor</i>
PCT	procalcitonine
PDGF	<i>platelet derived growth factor</i>
PDK-1	<i>3-phosphoinositide-dependent kinase</i>
PDMS	spectrométrie de masse en désorption par plasma
PF4	facteur plaquettaire 4
PFPF	<i>preformed pyrogenic factor</i> (facteur pyrogène préformé)

PGE₂	prostaglandine E ₂
PGF2α	prostaglandine F2 α
PGI₂	prostacycline
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
PIM	phosphatidyl- <i>myo</i> -inositol mannoside
PIP2	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PK	prékallikréine
PKA	protéine kinase A
PLA₂	phospholipase A ₂
PLC	phospholipase C
PLTP	protéine de transfert de phospholipides
PMB	polymyxine B
PMN	cellules polynucléaires (neutrophiles)
POA	aire préoptique (de l'hypothalamus antérieur)
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
PpO	prophénoloxydase
PR	polyarthrite rhumatoïde (<i>rheumatoid arthritis</i>)
PRCP	prolylcarboxypeptidase
PRR	Recepteurs reconnaissant des motifs (<i>Pattern-Recognition Receptors</i>)
PS	phosphatidylsérine
PTGS2	prostaglandine synthase 2 (ou COX-2)
PTK	<i>protein tyrosine kinase</i>
PVC	pression veineuse centrale
PVDF	<i>polyvinylidene difluoride</i>
PVL	leucomalacie périventriculaire (<i>periventricular leukomalacia</i>)
Pyk2	<i>proline-rich tyrosine kinase-2</i>
RAGE	<i>receptor for advanced glycation end products</i>
RANK	<i>receptor activator of NF-κB</i>
RANKL	<i>RANK ligand</i>
RANTES	<i>regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted</i> (chimiokine)
RB1	récepteur B1 des kinines
RIP	<i>receptor-interacting protein</i>
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROS	<i>reactive oxygen species</i> (espèces réactives de l'oxygène)
RSLA	lipide A de <i>Rhodobacter sphaeroides</i>
SAA	protéine amyloïde A sérique
SAC	<i>Staphylococcus aureus</i> Cowan I
SAP	protéine amyloïde P sérique
SAPLIP	protéines de type saponine (<i>saponin-like proteins</i>)
SBS	syndrome des bâtiments malsains (<i>sick building syndrome</i>)
Sca	<i>stem cell antigen</i>
sCD14	forme soluble de CD14
SCF	<i>stem cell factor</i>
ScvO₂	saturation en oxygène du sang veineux central
SDMV	syndrome de défaillance multi-viscérale

SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir ARDS)
SDS/PAGE	électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de SDS
SHIP	<i>Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphate</i>
SIGIRR	<i>single immunoglobulin IL-1R-related protein</i>
Si-RNA	petit ARN interférent (ou siRNA)
SIRPα	<i>signal inhibitory regulatory protein α</i>
SIRS	syndrome de réponse inflammatoire systémique
sLBP	forme soluble de la LBP
SLPI	<i>secretory leukocyte protease inhibitor</i> (inhibiteur de protéases des leucocytes sécréteurs)
Snc	<i>substantia nigra pars compacta</i> (région du cerveau)
SNC	système nerveux central
SOCS	<i>suppressor of cytokine signaling</i>
SP	substance P
SP-A	protéine A du surfactant pulmonaire
SP-C	protéine C du surfactant pulmonaire
sPLA2-IIA	forme soluble de la phospholipase A2 de type IIA
SpO₂	saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène
SP-R210	<i>surfactant protein receptor 210</i> (myosine 18A)
Src	Tyrosine kinase analogue à celle isolée du virus du sarcome de Rous
sTNF-R	forme soluble d'un récepteur du TNF- α
SvO₂	saturation en oxygène du sang veineux mêlé
T4	thyroxine
TAB	<i>TAK1-binding proteins</i>
TAFI	inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TAK1	<i>TGF-β-Activating protein Kinase 1</i>
TALF	Facteur anti-LPS de Tachypleus
TASS	<i>toxic anterior segment syndrome</i>
TBK1	<i>TRAF family member-associated NF-κB activator-binding kinase 1</i>
TCR	<i>T cell receptor</i>
TD	(antigènes) T-dépendants
TDM	6,6'-dimycolate de tréhalose
TdT	désoxynucléotidyltransférase terminale
TF	facteur tissulaire
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i> (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
TGF-β	<i>transforming growth factor beta</i>
Th1	lymphocyte T auxiliaire (<i>helper</i>) de type 1
Th2	lymphocyte T auxiliaire (<i>helper</i>) de type 2
TI-1	(antigènes) T-indépendants de type 1
TI-2	(antigènes) T-indépendants de type 2
TIMP	<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>
TIR	domaine cytoplasmique analogue à celui de IL-1R [<i>Toll/Interleukin-1 Receptor</i>]
TIRAP	<i>TIR domain adapter protein</i> (autre nom : MAL)
TLR	récepteurs de la famille Toll (Toll-like receptors)
TNF-R1	récepteur 1 du TNF- α

TNF-R1/R2	récepteurs 1 et 2 du TNF- α
TNF-R2	récepteur 2 du TNF- α (ou CD120b) [autre abréviation : TNF-RII]
Tollip	<i>Toll interacting protein</i>
TP	taux de prothrombine
tPA	activateur du plasminogène, de type tissulaire
Tpl2	<i>tumor progressing locus 2</i>
TpP	protéine précurseur du thrombus
TRADD	<i>TNF receptor 1-associated death domain</i>
TRAF6	<i>TNF Receptor-Associated Factor 6</i>
TRAIL	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor</i>
TRAM	<i>TRIF-related adapter molecule</i> (autre nom : TICAM-2)
TREM-1	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
TRH	<i>thyrotropin-releasing hormone</i> (thyroolibérine)
TRIF	<i>TIR domain-containing adapter inducing interferon-β</i> (autre nom : TICAM-1)
TRIM	<i>tripartite-motif</i>
TrX	Thiorédoxine
TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i> (thyroestimuline)
TSST-1	<i>toxic shock syndrome toxin-1</i>
TXA₂	thromboxane A ₂
UFC	unité formant colonie (unité de mesure bactériologique : 1 UFC = 1 bactérie)
Und-P	Undécaprénylphosphate
uPA	activateur du plasminogène, de type urokinase
USP	<i>United States pharmacopeia</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIP	peptide vasoactif intestinal
VLDL	<i>very low density lipoproteins</i> (lipoprotéines de très faible densité)
Xid	<i>X-linked immunodeficiency</i>
Z-VAD	benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp

Constituants essentiels de la membrane externe de très nombreuses bactéries, les lipopolysaccharides (LPS) encore appelés « endotoxines » sont directement responsables de centaines de milliers de morts par an dans le monde. Aucune autre substance naturelle connue n'induit une aussi grande diversité d'effets cellulaires et physiologiques, affectant presque toutes les fonctions majeures de l'organisme, allant de la simple fièvre à un état de choc souvent mortel. L'incidence des pathologies associées est en constante augmentation, qu'elles soient nosocomiales pour certaines ou d'origine inattendue (alcoolisme) pour d'autres.

Présentant les multiples facettes de ces molécules, **Des endotoxines aux lipopolysaccharides** est la première synthèse en français offrant un panorama complet des acquis dans ce domaine. Il présente en 43 chapitres :

- un point exhaustif sur les données biologiques et biochimiques les plus récentes (phylogénèse, biosynthèse, méthodes d'analyse et de dosage, signalisation cellulaire) ;
- une description détaillée des effets physiopathologiques et des mécanismes de défense de l'organisme (détection des LPS, mécanismes d'action qu'ils déclenchent et moyens de défense naturels, préventifs ou curatifs contre leurs effets).

Comprenant 2 862 références bibliographiques et enrichi d'un index de près de 1 750 termes, cet ouvrage, véritable « bible » concentrant les données les plus fiables de la littérature scientifique, intéressera un large public de scientifiques : chercheurs en chimie organique, microbiologie, biochimie, biophysique, immunologie, génétique... mais aussi les médecins et les étudiants souhaitant s'investir dans ce domaine de recherche.

Richard Chaby, au cours de sa carrière comme Directeur de Recherche au CNRS, a mené des travaux exclusivement consacrés aux lipopolysaccharides bactériens. Ses travaux à l'Institut Pasteur, ainsi qu'à la faculté des sciences d'Orsay lui ont permis, avec son équipe, de publier 90 articles portant sur les lipopolysaccharides, et sa participation à divers congrès internationaux l'a fait reconnaître comme un spécialiste de ce domaine.

978-2-7430-1254-0



9 782743 012540