



Dijon, le 10/09/2017

## Information presse

### Une nouvelle piste pour contrer le choc septique

**Des chercheurs de l'Inserm ont réussi à produire une protéine humaine en laboratoire et à l'utiliser contre les infections bactériennes et comme traitement contre le choc septique. Le sepsis ou choc septique est une réponse inflammatoire généralisée de l'organisme associée à une infection grave. Une fois le stade inflammatoire critique atteint, le pronostic vital des individus est sérieusement engagé. Une personne dans le monde en meurt toutes les 3 à 4 secondes. Ces travaux publiés dans la revue [Scientific Reports](#) sont donc une piste sérieuse contre cette infection qui reste aujourd'hui une urgence médicale.**

Dans les pays industrialisés, on dénombre 377 cas de sepsis pour 100 000 habitants. Chaque année, le sepsis tue 6 millions de nourrissons. En France, la mortalité des patients atteints d'un sepsis est de 27%, mais la mortalité de la forme la plus grave peut atteindre 50%. Les projections suggèrent un doublement du nombre de cas d'ici cinquante ans, s'expliquant notamment par le vieillissement de la population (source : Institut Pasteur). La situation est telle au plan mondial qu'en mai 2017, lors d'une réunion de l'OMS qui s'est tenue à Genève, ses responsables ont pris la décision de reconnaître la septicémie ou sepsis comme un problème de santé publique majeur. **La prochaine journée mondiale contre le sepsis, sous l'égide de la *Global Sepsis Alliance*, se tiendra le 13 septembre 2017.**

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection par des bactéries à Gram négatif présentes naturellement dans l'organisme (la plupart du temps dans l'intestin) qui deviennent toxiques chez des individus fragilisés. La partie toxique de la bactérie se trouve sur leur paroi sous la forme d'un complexe lipo-saccharidique. On parle alors d'endotoxines.

La particularité chimique de ces endotoxines est le point de départ de l'étude menée par les chercheurs de l'Inserm. En effet, de précédentes études ont montré qu'une protéine baptisée PLTP (pour plasma phospholipid transfer protein) avait la faculté de se lier aux endotoxines situées sur la paroi externe des bactéries voire de les transporter vers le foie. En cas d'infection, cette protéine semblait donc pouvoir jouer un rôle dans l'élimination des endotoxines.

Pour vérifier cette hypothèse, l'équipe de recherche, grâce à une collaboration avec une équipe américaine, a étudié un modèle de souris génétiquement modifiée dont la particularité était de ne plus exprimer le gène de la PLTP. En injectant à ces souris des endotoxines bactériennes, les chercheurs ont observé que les animaux meurent sans pouvoir contrer l'infection générée. D'où leur hypothèse que la PLTP présente un intérêt, jusqu'alors inconnu et peut-être majeur, dans le domaine de l'immunité innée.

Tout l'enjeu pour les chercheurs a été ensuite de pouvoir disposer de cette protéine PLTP humaine en quantité suffisante afin de procéder à des essais thérapeutiques visant à montrer sa capacité à contrecarrer les effets de ces endotoxines. Ils se sont alors tournés vers l'Unité mixte de recherche « Biologie du Développement et de la Reproduction » de l'Inra ayant les compétences pour produire la protéine dans le lait de lapines transgéniques.

Une fois cette production obtenue, les chercheurs ont testé la capacité de la PLTP à combattre la réponse inflammatoire chez des souris souffrant de sepsis ou de choc septique. D'assez faibles quantités de PLTP ont suffi à améliorer considérablement l'état de santé de ces souris. *"Mais, notre objectif ultime était de comprendre comment tout ceci fonctionne"*, résume Laurent Lagrost.

Poursuivant leurs travaux, les chercheurs ont mis en évidence que la PLTP est capable de bloquer la prolifération des bactéries, en fragilisant leur paroi. Ils observent également que cette protéine qu'est la PLTP, outre la capacité qu'elle a de neutraliser l'activité de ces fameuses endotoxines peut aussi les désagréger avant de les transférer aux lipoprotéines. De simples transporteurs de cholestérol, celles-ci se mutant en véhicule de secours pour convoyer les endotoxines jusqu'au foie et permettre leur élimination par voie biliaire.

*« Tant que l'on n'a pas neutralisé de manière endogène, dans l'organisme de l'individu, les endotoxines bactériennes qui vont être responsables de la réponse inflammatoire et de toute la cascade d'effets délétères que cela va entraîner, on ne résout pas définitivement le problème. Or il apparaît que la PLTP, elle, parvient à neutraliser ces endotoxines et à détoxifier le sang, du moins chez les souris »*. concluent les chercheurs.

Cette démarche s'inscrit dans un concept original de bio-mimétisme où *« plus on copie la nature, plus on se rapproche de la vérité »*, ajoutent-ils.

## Sources

### Recombinant human plasma phospholipid transfer protein (PLTP) to prevent bacterial growth and to treat sepsis

Valérie Deckert<sup>1,2,3</sup>, Stéphanie Lemaire<sup>1,2,3,4</sup>, Pierre-Jean Ripoll<sup>5</sup>, Jean-Paul Pais de Barros<sup>1,2,3</sup>, Jérôme Labbé<sup>1,2,3</sup>, Caroline Chabert-Le Borgne<sup>5</sup>, Véronique Turquois<sup>5</sup>, Guillaume Maquart<sup>1,2,3</sup>, Delphine Larose<sup>6</sup>, Nicolas Desroche<sup>6</sup>, Franck Ménétrier<sup>7</sup>, Naig Le Guern<sup>1,2,3</sup>, Lorène J. Lebrun<sup>1,2,3,8</sup>, Catherine Desrumaux<sup>3,9</sup>, Thomas Gautier<sup>1,2,3</sup>, Jacques Grober<sup>1,2,3,8</sup>, Charles Thomas<sup>1,2,3</sup>, David Masson<sup>1,2,3,4</sup>, Louis-Marie Houdebine<sup>10</sup> & Laurent Lagrost<sup>1,2,3,4</sup>

1INSERM LNC, UMR1231, Dijon, France.

2University Bourgogne Franche-Comté, LNC UMR1231, Dijon, France.

3LipSTIC LabEx, Fondation de Coopération Scientifique Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France.

4UniversityHospital of Dijon, Dijon, France.

5Pharming Group N.V. Branch, Evry, France.

6Nexidia, Dijon, France.

7CNRS UMR6265, INRA UMR1324, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, F-21000, Dijon, France.

8AgroSupDijon, Dijon, France.

9INSERM U1198, University Montpellier, Montpellier, France.

10INRA, UMR1198 BDR, Université Paris Saclay, F-78350, Jouy-en-Josas, France

**Scientific reports** <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03285-9>

## Contact chercheur

### Laurent Lagrost

Unité Inserm U1231 "LNC - LIPIDES - NUTRITION – CANCER"

Tel : 06 37 95 73 53

Email : [laurent.lagrost@u-bourgogne.fr](mailto:laurent.lagrost@u-bourgogne.fr)

## Contact presse

[communication@u-bourgogne.fr](mailto:communication@u-bourgogne.fr)

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)