

## Université Bordeaux Segalen

Année 2012

Thèse n° 2020

# THÈSE pour le DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

**Mention : Sciences, Technologie, Santé**  
**Option : Biologie Cellulaire et Physiopathologie**

**Présentée et soutenue publiquement**

*Le 10 Decembre 2012*  
*Par Mathieu LAFARGUE*  
*Né le 19 Aout 1975 à Bayonne*

Mécanismes de Modulation par PAI-1 et aPC de l'Oedeme  
Pulmonaire induit par le *Pseudomonas aeruginosa*

### **Membres du Jury**

Mr. le Professeur Didier GRUSON Président du jury  
Mr. le Professeur Régis MATRAN Rapporteur  
Mr. le Professeur Benoit GUERY Rapporteur  
Mr. le Professeur Jean-Francois PITTET Examineur  
Mr. le Professeur Roger MARTHAN Directeur de Thèse

**LABORATOIRE :** Centre de Recherche Cardio-Thoracique – Inserm U 1045  
UNIVERSITE BORDEAUX SEGALE 146 rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX CEDEX

# RESUME EN FRANÇAIS

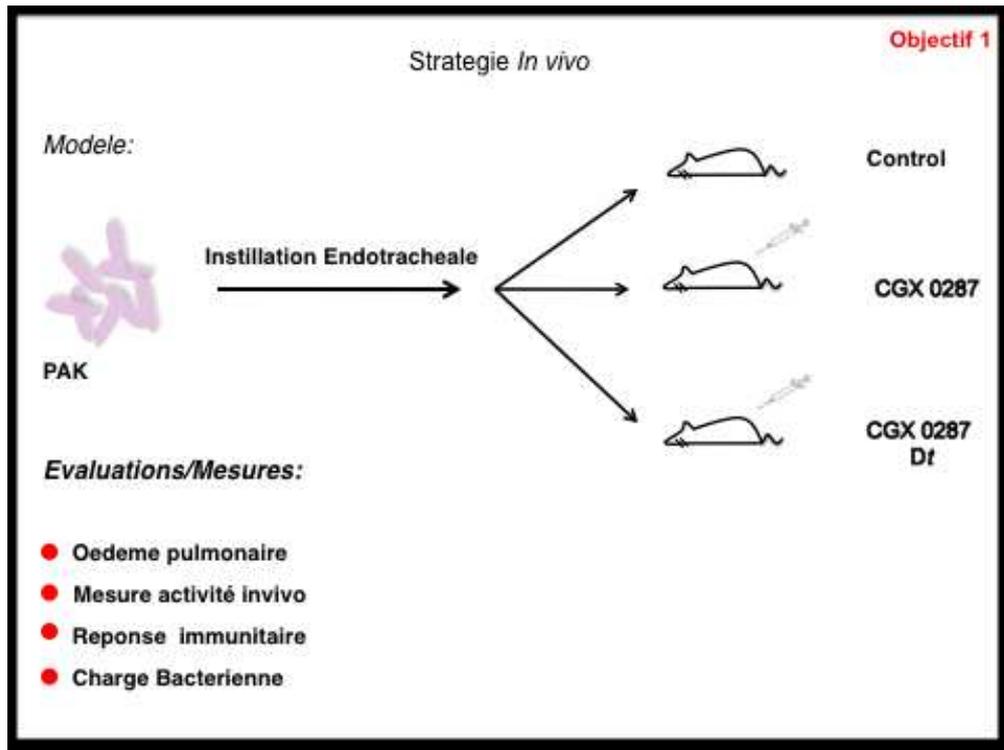
Une coagulopathie aigue endogène (EAC) est présente chez 25% des patients de traumatologie dès leur arrivée. Des résultats d'études récentes montrent que cette EAC est liée à l'activation de la voie de la protéine C (aPC). Quelques heures après, se développe un état pro-coagulant associant un niveau abaissé d'aPC et un taux plasmatique élevé de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogene (PAI-1). Nous trouvons que l'incidence des pneumopathies associées à la ventilation est significativement augmentée chez ces patients sans toutefois connaître le rôle exact de ces anomalies de coagulation. Basé sur cette hypothèse central de susceptibilité augmentée à l'infection et plus particulièrement aux pneumopathie à *P.aeruginosa* (PA) le but de ce travail est d'identifier les mécanismes par lesquels PAI-1 et aPC peuvent moduler la perméabilité de la barrière alveolo capillaire et ceci à travers 3 objectifs spécifiques

**1 – Objectif 1 :**

Déterminer les mécanismes par lequel *PA* augmente la perméabilité endothéliale. Cet objectif a fait l'objet d'une parution dans Anesthesiology :

**Critical role of the small GTPase RhoA in the development of pulmonary edema induced by *Pseudomonas aeruginosa* in mice.**

Carles M, Lafargue M, Goolaerts A, Roux J, Song Y, Howard M, Weston D, Swindle JT, Hedgpeth J, Burel-Vandenbos F, Pittet JF. Anesthesiology. 2010 Nov; 113(5):1134-43.



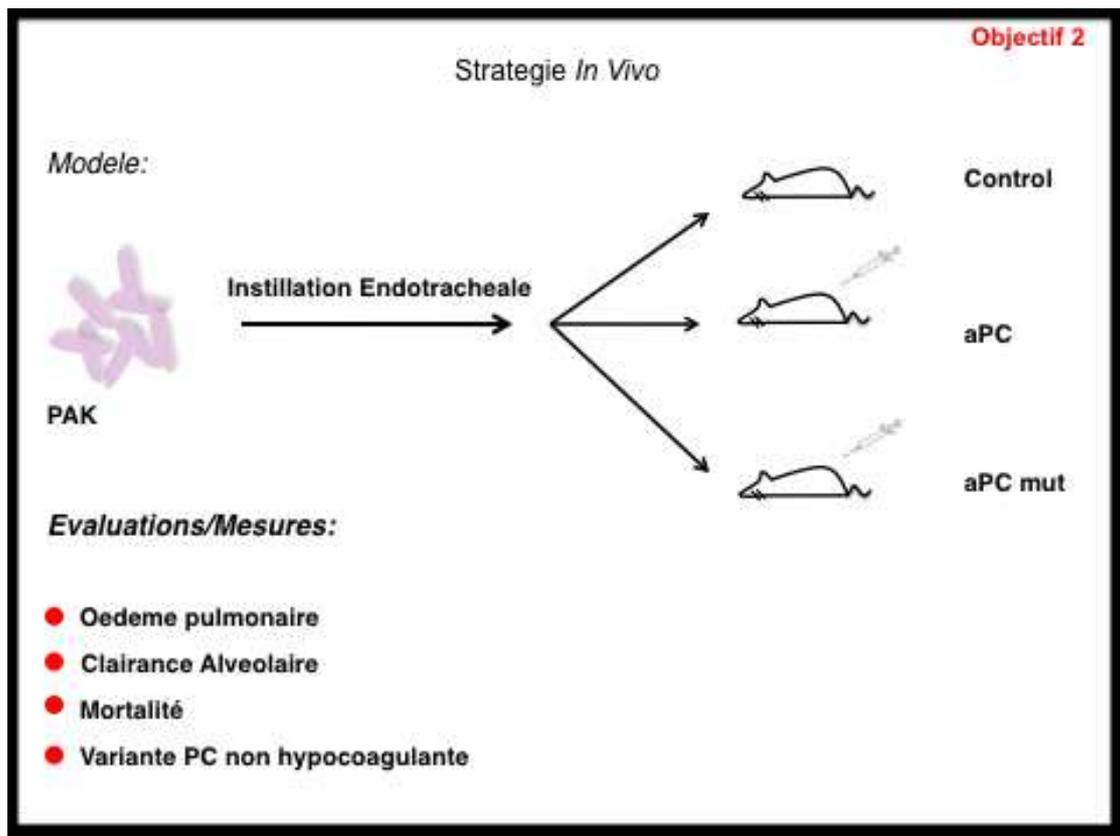
En utilisant un inhibiteur spécifique des petites GTPases nous démontrons **le rôle centrale joué par RhoA** dans le développement de l'œdème pulmonaire induit par *PA*.

## 2 – Objectif 2 :

déterminer le rôle d'aPC dans la modulation des effets de *PA* sur l'œdème pulmonaire lésionnel. Cet objectif a fait l'objet d'une parution dans l'*American Journal of Respir Cell Mol Biol*:

### **Cytoprotective-selective activated protein C attenuates *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury in mice.**

Bir N\*, Lafargue M\*, Howard M, Goolaerts A, Roux J, Carles M, Cohen MJ, Iles KE, Fernández JA, Griffin JH, Pittet JF. \*These authors contributed equally to this study. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Sep; 45(3):632-41.



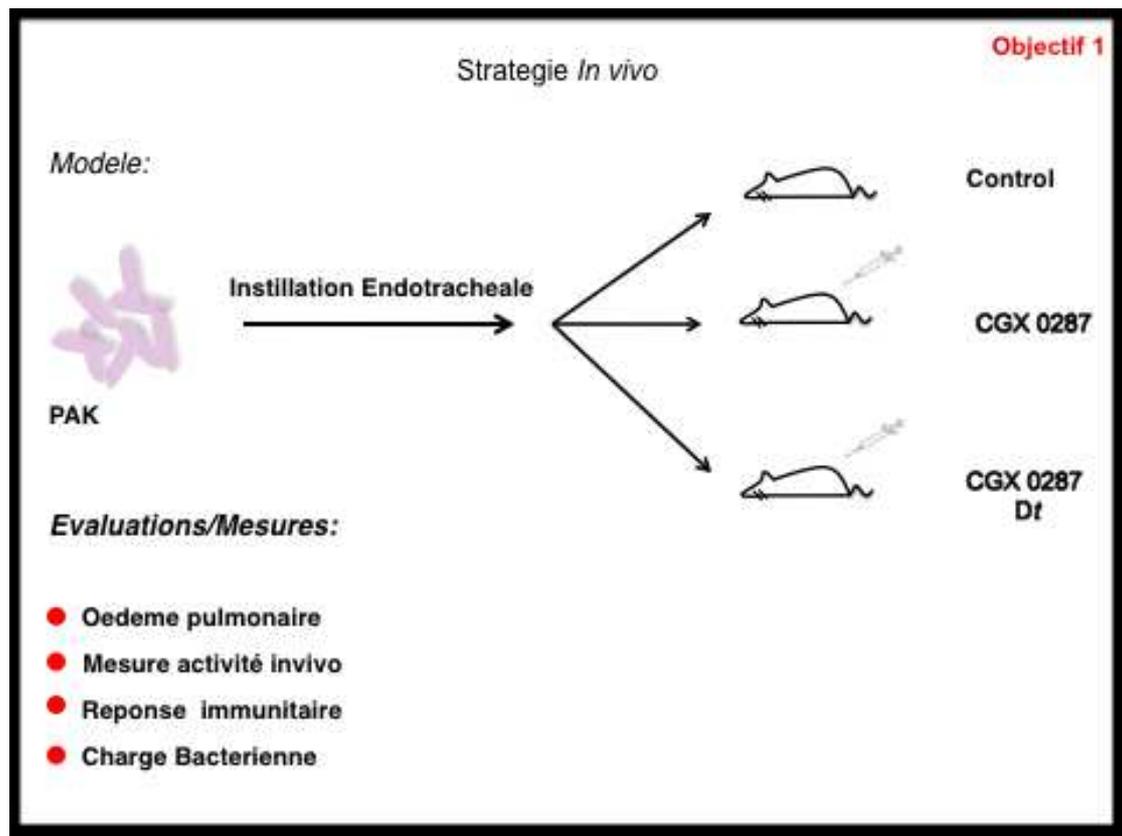
aPC est impliquée dans le mécanisme lésionnel pulmonaire. **aPC et l'inhibition de la voie du RhoA atténue le développement de l'œdème pulmonaire et diminue la dissémination systémique bactérienne.**

### 3 – Objectif 3 :

déterminer le rôle de PAI-1 dans la modulation des effets de *PA* sur l'œdème pulmonaire lésionnel. Cet objectif a fait l'objet d'une parution dans Thorax:

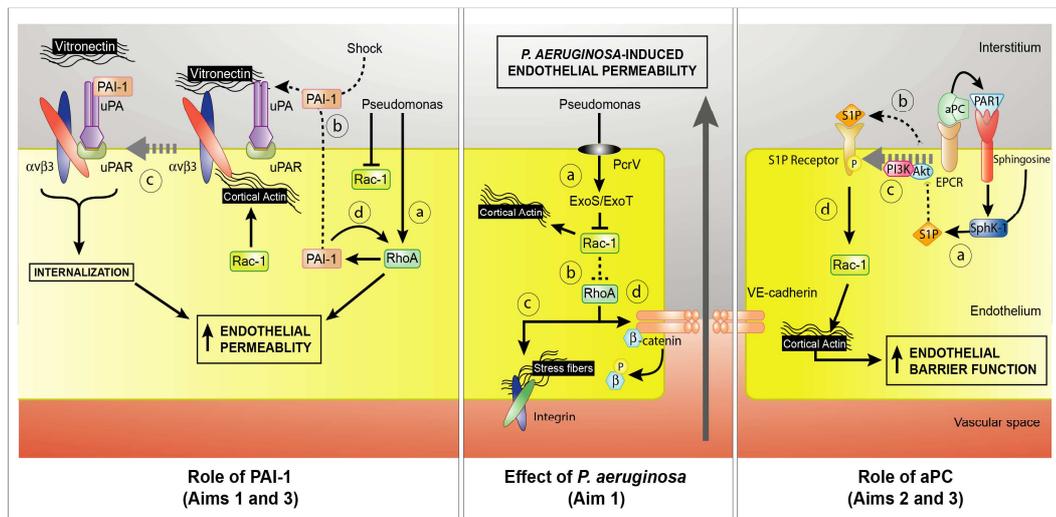
#### **PAI-1 is an essential component of the pulmonary host response during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in mice.**

Goolaerts A\*, Lafargue M\*, Song Y, Miyazawa B, Arjomandi M, Carlès M, Roux J, Howard M, Parks DA, Iles KE, Pittet JF. \* These authors contributed equally to this study. Thorax. 2011 Sep; 66(9):788-96



le blocage *in vivo* de la voie de PAI-1 est associé à une surmortalité et à une augmentation de la charge bactérienne suggérant un rôle de PAI-1 dans l'activation de la réponse inflammatoire nécessaire à l'éradication de *PA*

Conclusion : En utilisant un inhibiteur spécifique des petites GTPases nous démontrons **le rôle central joué par RhoA** dans le développement de l'œdème pulmonaire induit par *PA*.



PAI-1 et aPC sont impliquées dans le mécanisme lésionnel pulmonaire. **aPC et l'inhibition de la voie du RhoA atténue le développement de l'œdème pulmonaire et diminue la dissémination systémique bactérienne.** Cependant le **blocage in vivo de la voie de PAI-1 est associé à une surmortalité** et à une augmentation de la charge bactérienne suggérant un rôle de PAI-1 dans l'activation de la réponse inflammatoire nécessaire à l'éradication de *PA*