

La barrière respiratoire, du commensalisme à la pathogénicité, recherche de nouveaux paradigmes

Philippe Sansonetti



Leçon #6

Comment passe-t-on du portage microbien asymptomatique au drame infectieux ?

Des individus en bonne santé sont souvent porteurs de bactéries pathogènes qui colonisent leurs voies aériennes.

Principalement *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae*.

Seul un très faible pourcentage de ces individus colonisés va développer une maladie invasive: pneumonie, bactériémie, septicémie, méningite.

Quatre questions majeures:

Où se situent les gîtes/sites de colonisation des voies aériennes ?

Quels sont les mécanismes de cette colonisation ?

Quels sont les facteurs bactériens, de l'hôte, extrinsèques, environnementaux, engageant la transition COLONISATION-INVASION ?

Quels sont les mécanismes de passage de la barrière des voies aériennes supérieures ?

De trois manières (au moins) d'être pathogène

Henriquez-Normark B & Normark S. 2010. Exp. Cell Res., 316:1408-1414

Beaucoup des bactéries pathogènes spécifiques de l'homme sont des « **pathogènes primaires** », c'est à dire capables d'entraîner dès les premières phases de leur interaction avec l'hôte le processus pathogène menant à la maladie (*Salmonella typhi*, *Shigella*, *Yersinia pestis*, *Listeria monocytogenes*). La logique de ce processus est probablement la nécessité vitale du processus pathogène pour assurer la multiplication/amplification nécessaire à la transmission et à la survie de l'espèce en question.

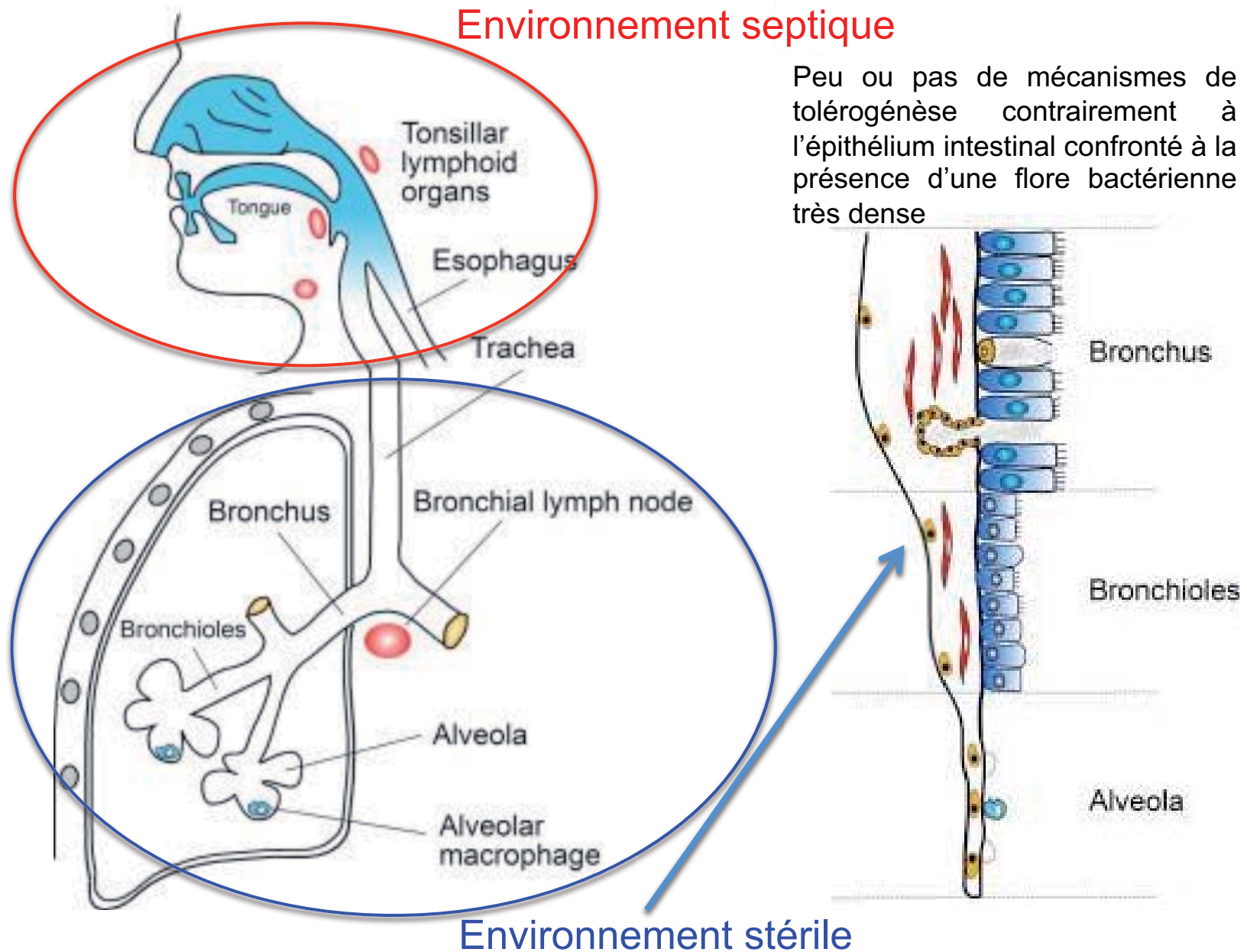
D'autres pathogènes dits « **pathogènes environnementaux** » causent un processus pathogène immédiatement sévère, éventuellement brutal, sans que le bénéfice de cette rencontre accidentelle n'apparaisse clairement concernant la survie de l'espèce bactérienne en question (*Legionella pneumophila*, *Vibrio cholerae*).

Une troisième catégorie de pathogènes, dits « **pathogènes commensaux** », ont élu domicile au niveau des surfaces muqueuses de l'homme et y maintiennent un processus de colonisation de type symbiotique. Ce « trade off » globalement réussi a cependant des échecs/dérapages:

Helicobacter pylori colonisant la muqueuse gastrique et causant dans un faible pourcentage de cas ulcère et cancer gastrique.

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* colonisant chroniquement le nasopharynx et donnant lieu exceptionnellement à un épisode invasif aux conséquences dramatiques pour l'hôte mais sans bénéfice évident pour la bactérie.

L'arbre respiratoire et les microbes



Composition de la flore naso-pharyngée

Flore abondante: 10^6 /ml de sécrétions

Streptocoques oraux (*S.pneumoniae* : 10-15 % de la population)

Neisseriaceae (*N. meningitidis*, stt. en périodes épidémiques)

Staphylocoques

Haemophilus influenzae

Enterobacteriaceae

Moraxella catarrhalis

Corynebacteria

Acinetobacter

Lactobacilles

Anaérobies (*Veillonella*, *Fusobacteria*, *Bacteroides*, *Actinomyces*)

EQUILIBRE, inventaire exhaustif (moléculaire) attendu.

De la colonisation à l'invasion

Streptococcus pneumoniae peut coloniser le nasopharynx des enfants d'âge préscolaire jusqu'à des niveaux de prévalence de 60 %.

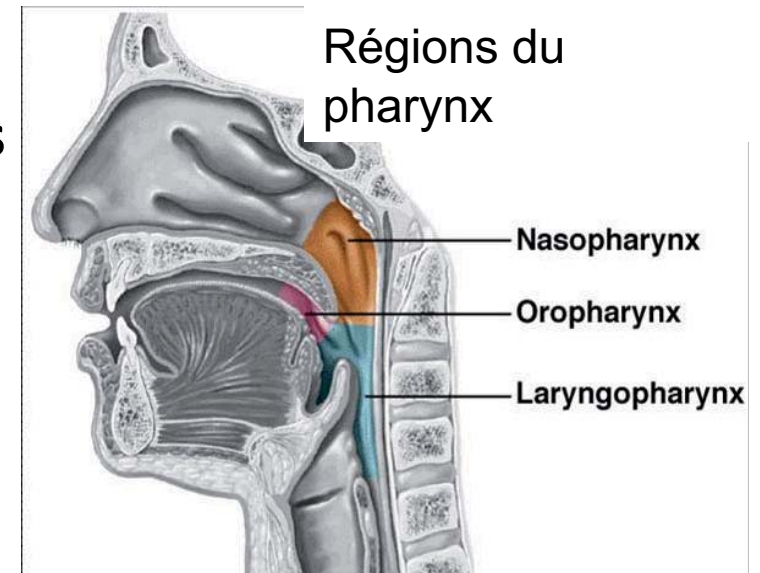
Les enfants ainsi colonisés sont en général en bonne santé ou peuvent présenter des infections bénignes (otite)

Dans un très faible pourcentage de cas (<1 %), ces enfants vont développer une pathologie « invasive » sévère: bactériémie, septicémie, méningite, pneumonie.

Situation assez similaire chez des individus adultes atteints de pathologies sous-jacentes: asthme, cancer, alcoolisme, immunodéficits/VIH, infections virales préalables.

Il semble qu'un pourcentage important des sujets décédés de la pandémie de grippe espagnole de 1918 l'aient été d'une surinfection par le pneumocoque (Klugman KP & Madhi SA. 2007. Science, 316:49-50).

Les conditions précises de colonisation du nasopharynx sont encore mal connues



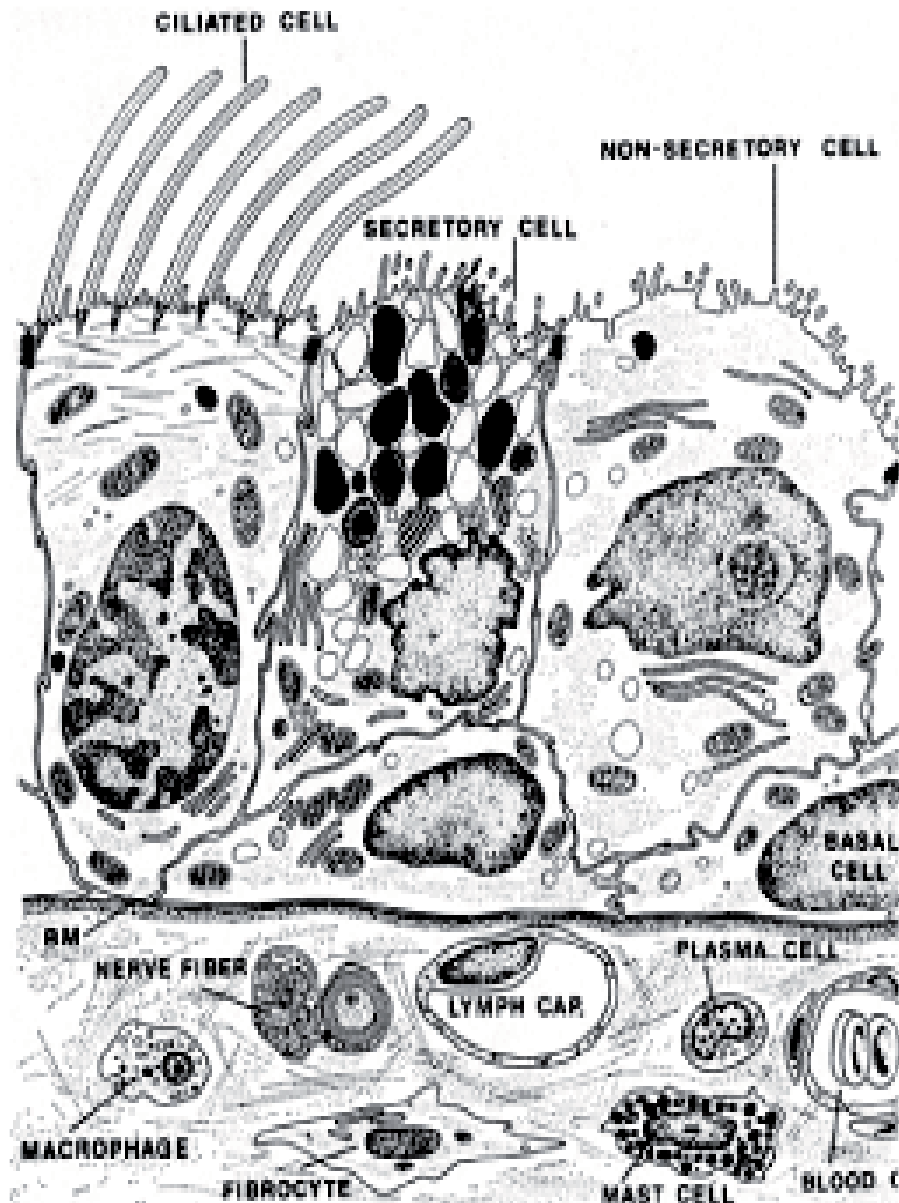
Le pharynx connecte la cavité nasale au larynx.

En fonction de l'intensité des forces abrasives imposées à l'épithélium, le pharynx est constitué **d'un épithélium de type respiratoire** (nasopharynx / épipharynx) ou d'un **épithélium squameux stratifié non kératinisé** (oropharynx / méso & hypopharynx)

Des lymphocytes sont souvent présents dans le tissu sous-épithélial.

Les ouvertures des voies digestives et aériennes sont marquées par la présence d'aggrégats lymphoïdes, les amygdales / végétations adénoïdes (Anneau de Waldeyer).

Surface épithéliale du nasopharynx



Surface de l'épithélium nasopharyngé SEM x1200

Epithélium très jointif constituée de cellules épithéliales, de cellules ciliées et de probables cellules M
Cellules à mucus non vuesarial



L'adhérence est centrale au processus de colonisation

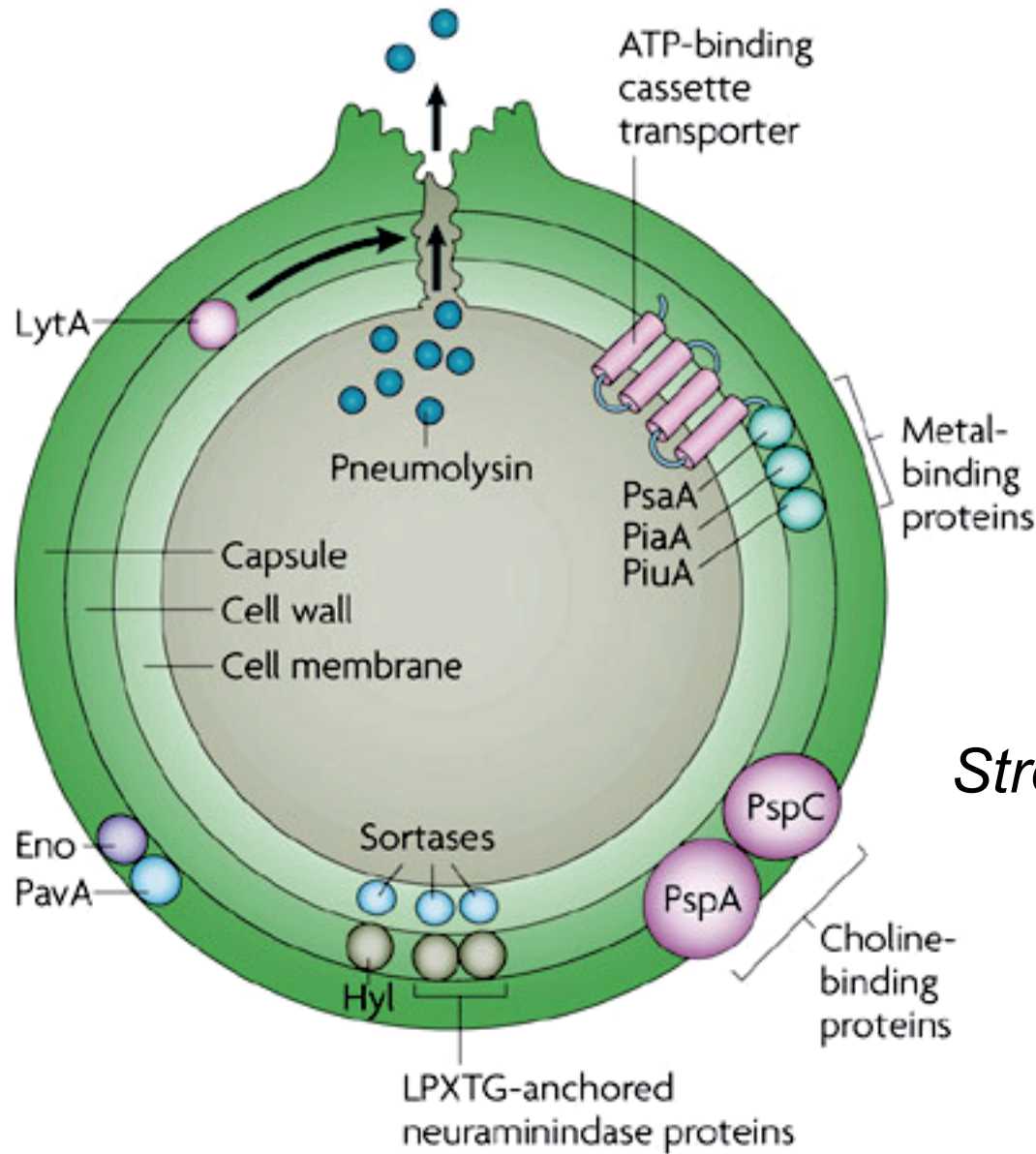
Adhérence aux cellules épithéliales
(*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*)

Adhérence au mucus
(*H. influenzae*, *M. catarrhalis*)

Nombreux autres facteurs assurant survie et croissance
à la surface épithéliale

Mucus

Rôle dual des facteurs de « virulence » dans la colonisation et l'invasion



+ Capacité d'adhésion

+ Enzymes sécrétées:
Neuraminidase
Sérine protéase
Dnase...

Streptococcus pneumoniae

Nature Reviews | Microbiology

Kadioglu A et coll. 2008. Nat. Rev. Microbiol., 6:289-301

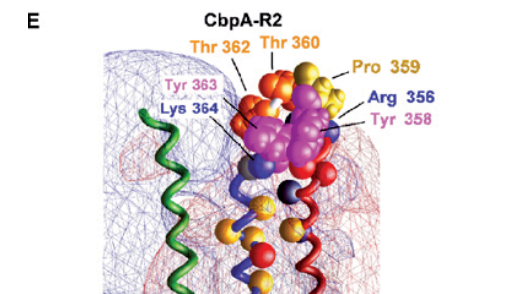
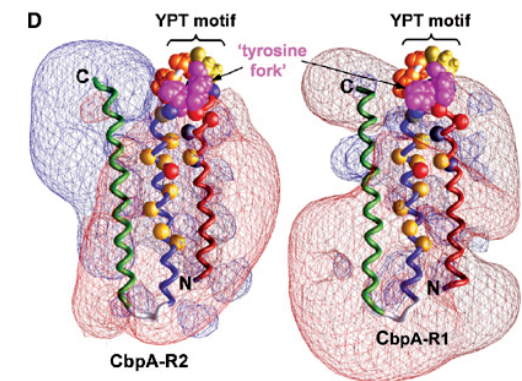
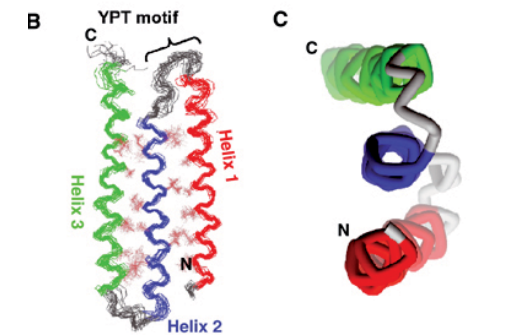
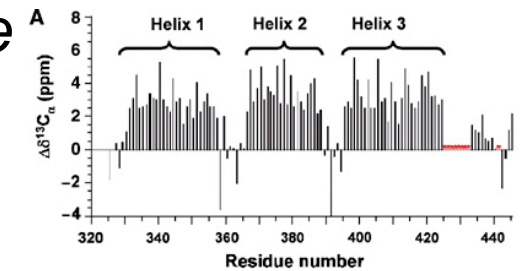
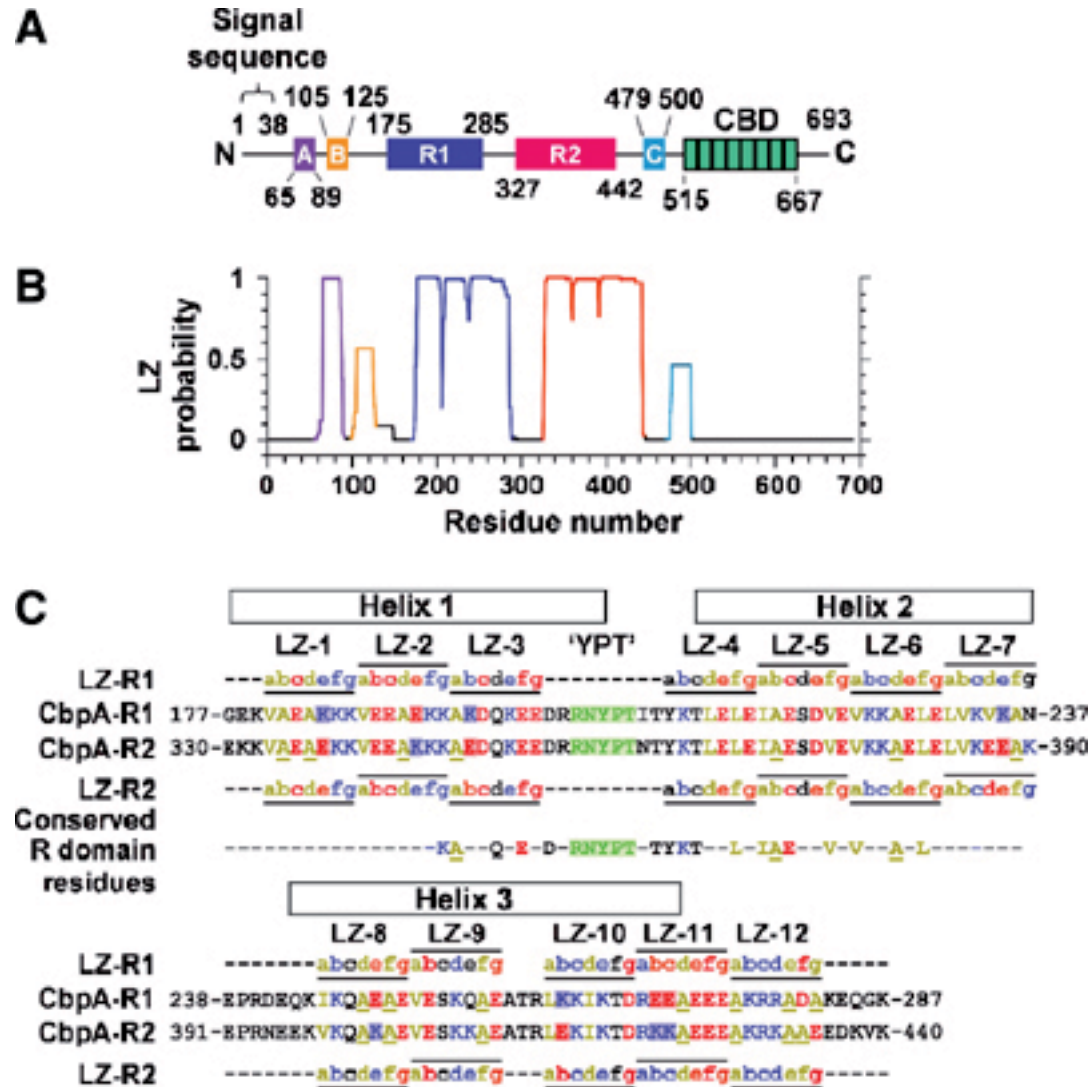
La colonisation du nasopharynx par *S. pneumoniae* implique une batterie d'adhésines de surface de la bactérie se liant classiquement à des récepteurs glycoprotéiques de la surface épithéliale dont les motifs polysidiques contiennent le disaccharide GlcNAc β 1-4Gal (Andersson B et coll. 1983. J. Exp. Med., 158:559-570), mais pouvant s'associer à d'autres récepteurs, en particulier protéiques.

Adhésines: phosphorylcholine (ChoP), « choline binding proteins » (CBPs), protéines LPXTGX (liées covalentement au peptidoglycane), lipoprotéines et adhésines non conventionnelles comme certains enzymes.

- **ChoP** se lie au récepteur du platelet-activating factor (PAFr) et en association avec CbpA assure l'adhérence/invasion des cellules endothéliales. PAFr exprimé en conditions inflammatoires, pertinence au niveau de l'épithélium respiratoire ? (Cundell DR et coll. 1995. Nature, 377:435-438)

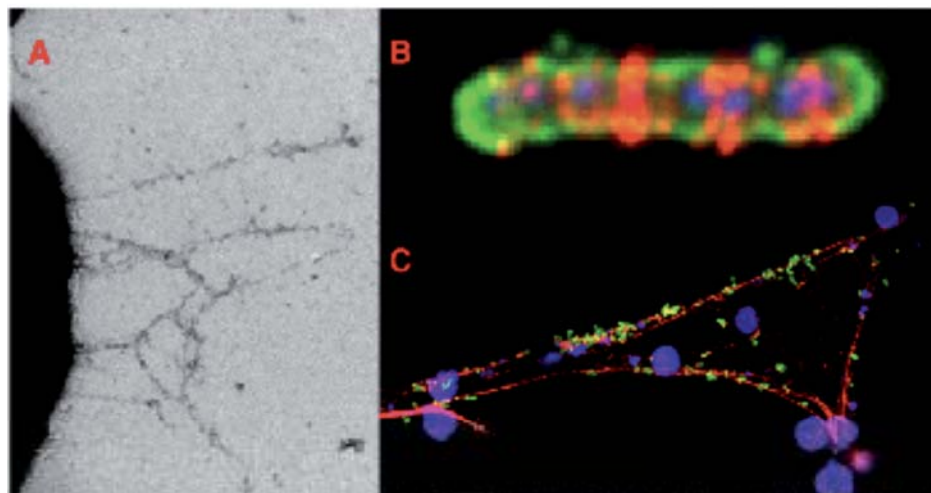
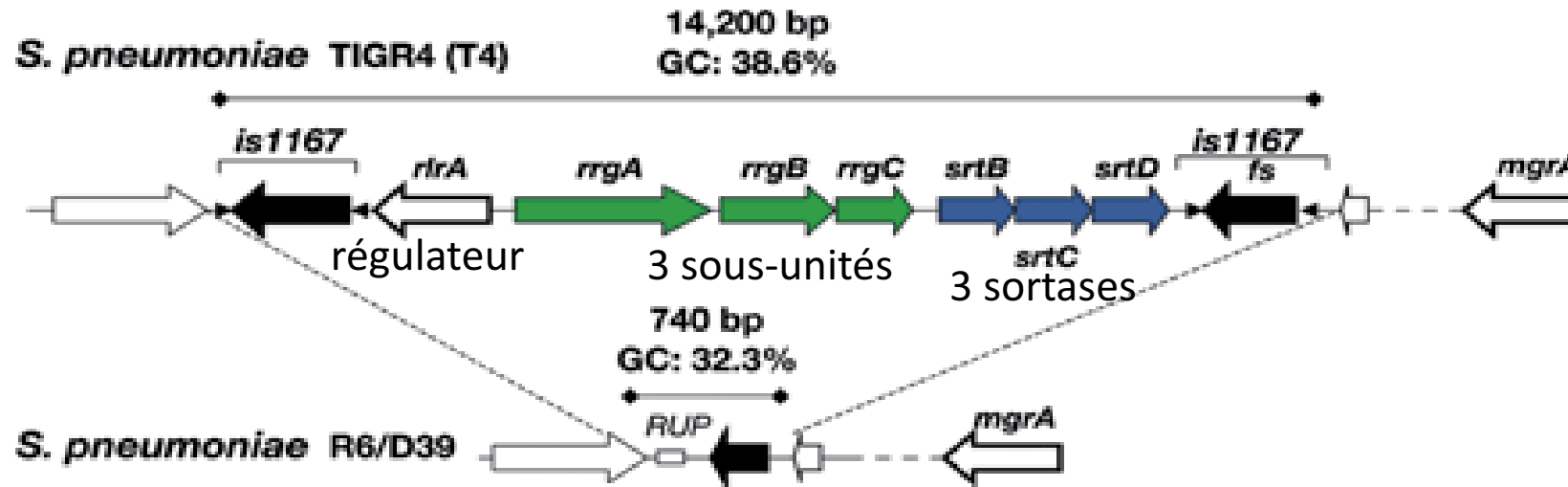
- **CbpA et CbpG** (PspC et SpsA) se lient de façon non covalente à ChoP via un domaine de liaison à la choline situé au C-term. De la protéine. Ceci permet au domaine adhésine de CBP d'être présenté vers l'extérieur. Ce domaine adhésine s'associe au « poly-Ig receptor » (plgR) à la surface des cellules épithéliales respiratoires (Zhang JR et coll. 2000. Cell, 102:827-837). La délétion de CbpA diminue la colonisation du nasopharynx d'un facteur 100 chez le rat nouveau né (Rosenow et comm. 1997. Mol.Microbiol.,25:819-829)

Solution structure of choline binding protein A (CbpA), the major adhesin of *Streptococcus pneumoniae*



Des pili chez le pneumocoque...

S. pneumoniae a deux adhésines avec ancrage covalent LPXTGX. Elles sont codées par des îlots de pathogénicité retrouvés dans une grande variété d'isolats, en particulier invasifs, mais pas constamment... Le mieux étudié est le pilus Rlr.



- DAPI/nucléoïde
- Capsule
- Fimbriae

Barocchi M et coll. 2006. PNAS, 103:2857-2862
 Nelson AL et coll. 2007. Mol. Microbiol., 66: 329-340

Autres facteurs assurant le processus de colonisation de l'épithélium nasopharyngé par *S. pneumoniae*.

1 - Résistance aux conditions d'oxydation créées par l'environnement riche en oxygène:

En absence de production de catalase, évasion à l'oxydation des radicaux thiols des résidus cystéine par exclusion de cet acide aminé des protéines exportées
(Daniels R et coll. 2010. J. Biol. Chem.,285:3300-3309)

2 – Résistance du peptidoglycane de la paroi de *S. pneumoniae* au lysozyme produit par l'épithélium et les cellules myéloïdes (PNN, macrophages) présents/ recrutés au site de colonisation

(Davis KM et coll. 2008. PLoS Pathog., 4:e1000241)

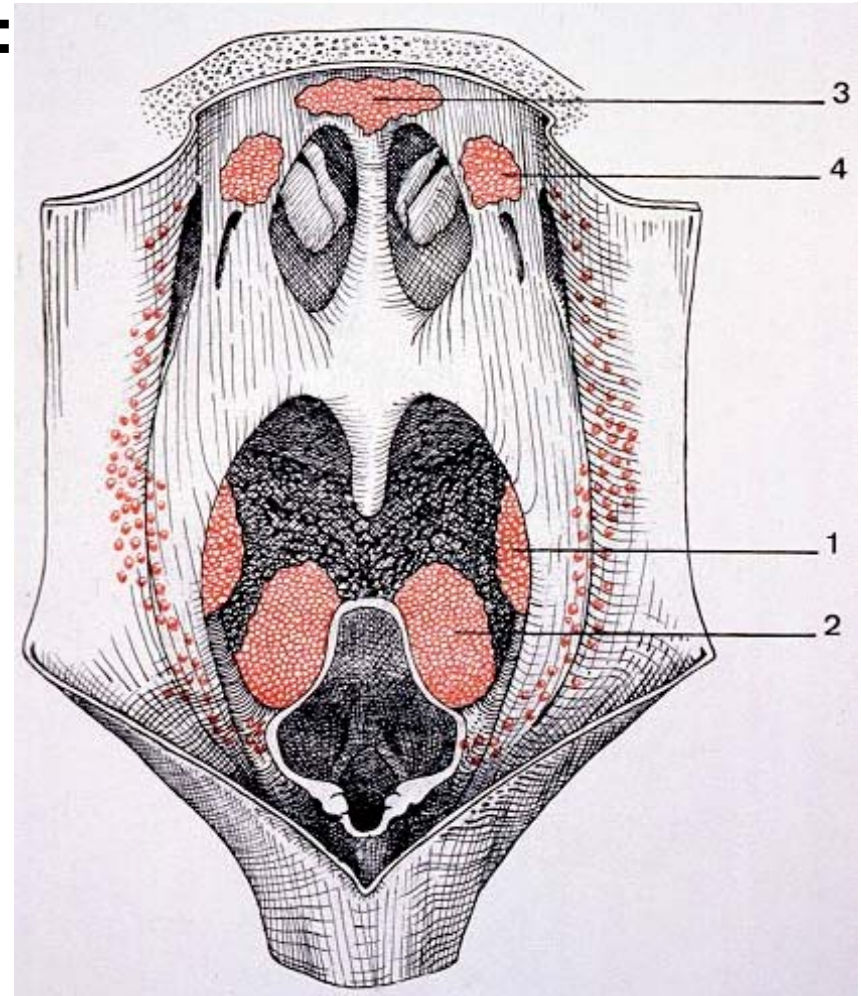
3 – Production de fortes concentrations de H₂O₂ par une pyruvate oxydase permettant de rentrer en compétition avec d'autres bactéries colonisatrices dénuées de catalase comme *S. aureus*

(Regev-Yochay G et coll. 2006. J. Bacteriol., 188:4996-5001)

4 – Expression d'une batterie d'enzymes assurant l'hydrolyse des carbohydrates, en particulier 3 exoglucosidases, fournissant une source de glucides pour la croissance bactérienne et permettant l'exposition de récepteurs pour l'adhérence

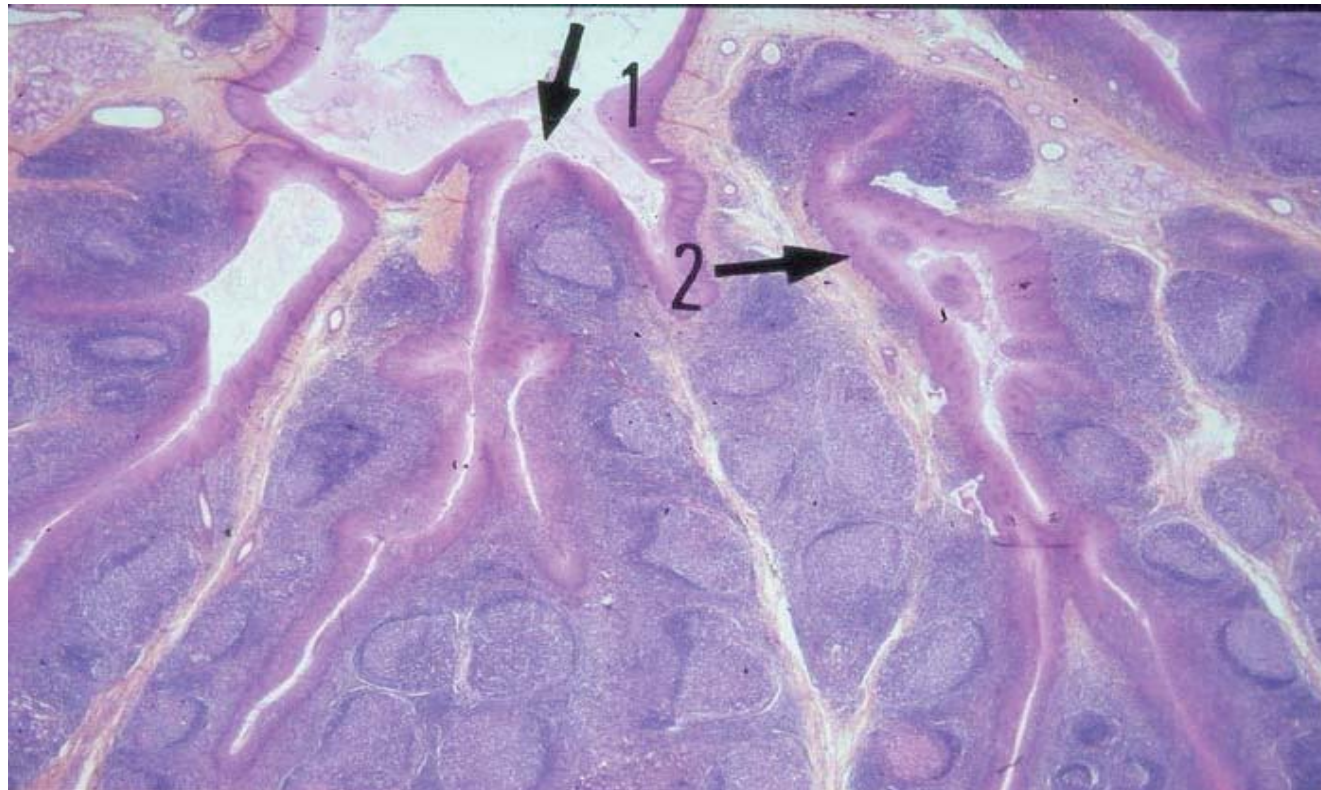
(Kadioglu A et coll. 2008. Nat. Rev. Microbiol., 6:288-301)

**La cavité oro-pharyngée et les
formations lymphoïdes associées:
L'anneau de Waldeyer**



- 1 – Amygdales palatines
- 2 – Amygdales linguales
- 3 – Amygdales pharyngées
- 4 – Amygdales tubaires

Amygdale palatine (HES)

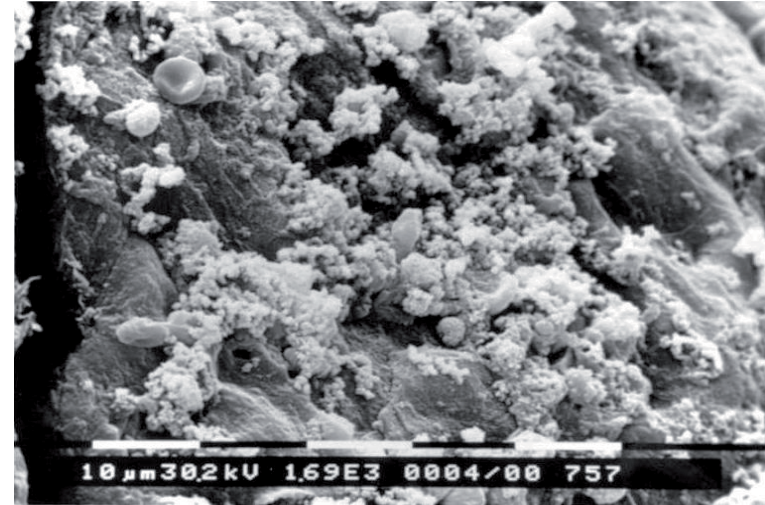
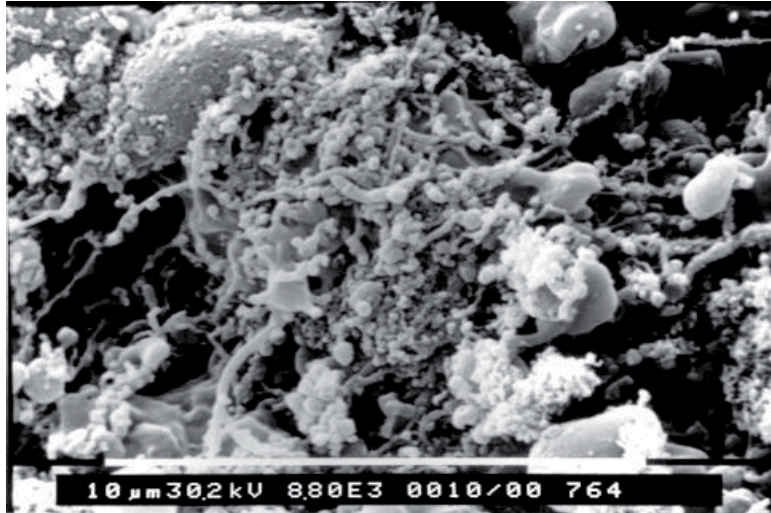


- 1 – Epithélium
- 2 - Septum

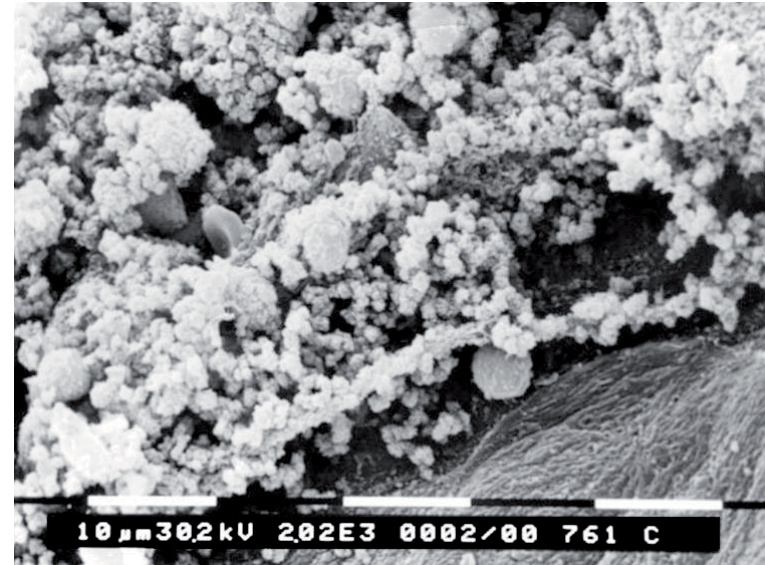
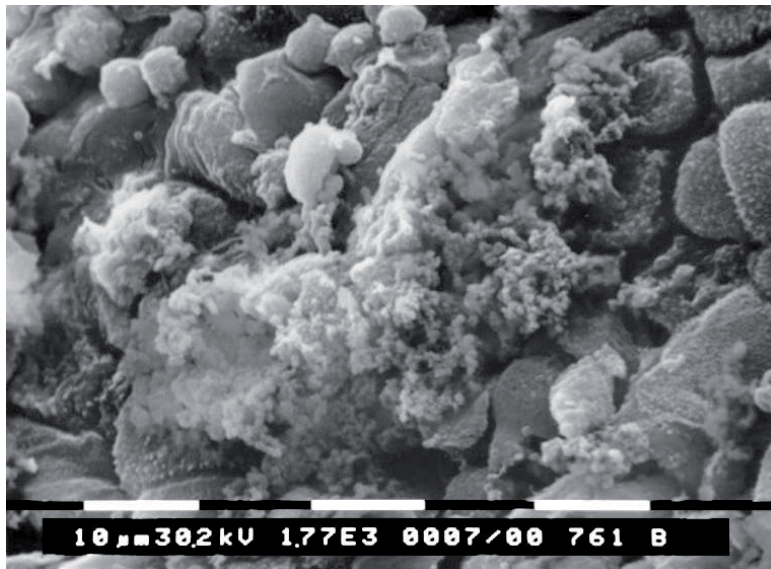
L'amygdale palatine est un ensemble de nodules lymphoïdes recouvert par l'épithélium pharyngien prolongeant celui de la muqueuse bucco-pharyngienne, donc pavimenteux stratifié de type épidermoïde non kératinisé. Sa face profonde est isolée du muscle amygdalo-glosse par une coque de tissu conjonctif dense d'où partent des septa conjonctifs qui l'attachent à ce muscle et qui cloisonnent la masse lymphoïde. Dans ces septa se trouvent les vaisseaux et la plupart des canaux excréteurs des petites glandes salivaires logées dans la coque. L'épithélium en s'invaginant une dizaine de fois au moins, forme les cryptes amygdaliennes.

SEM: présence de biofilms polispécifiques au sein d'amygdales d'enfants atteints d'angines et d'adénoïdites réciidivantes

(Galli J et coll. 2007. Acta Otorhinolaryngol. Ital., 27:134-138)



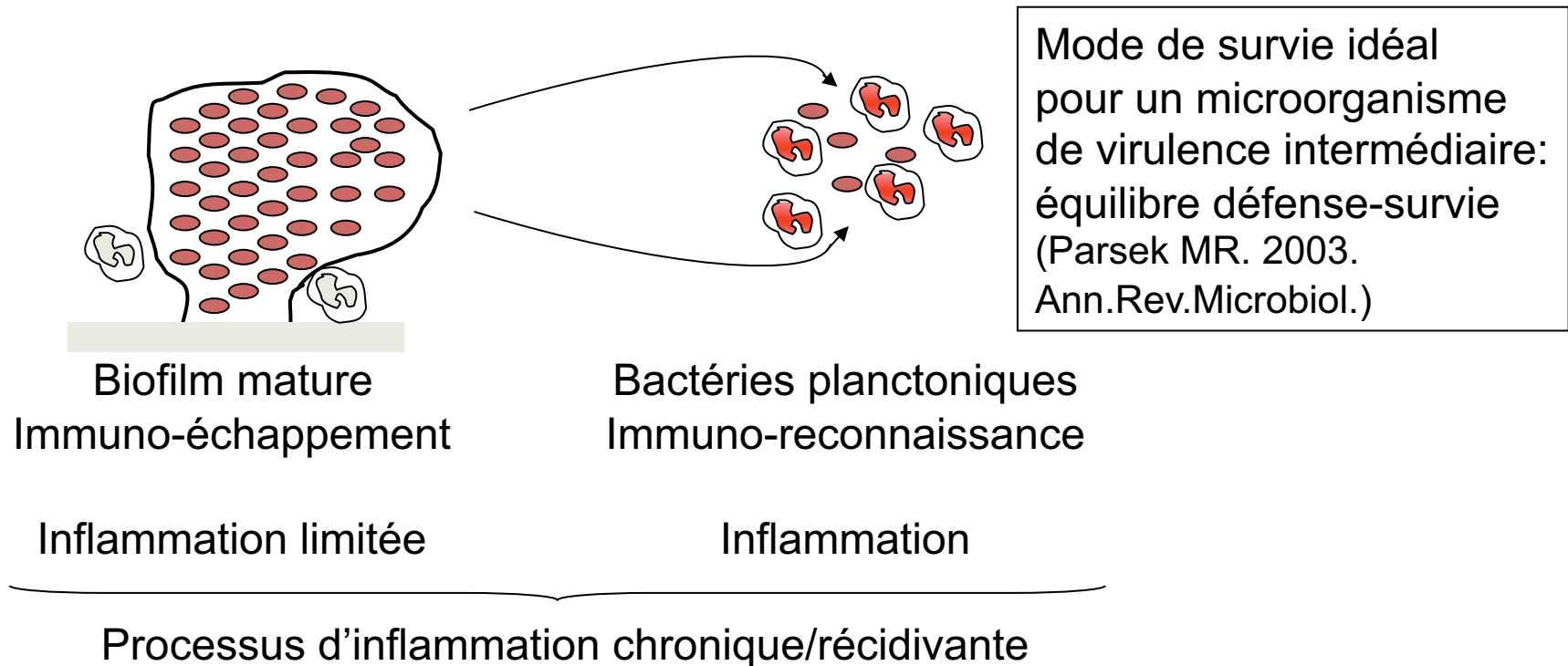
Culture: *Streptocoques alfa hémolytique*, *Streptococcus pyogenes* Groupe A (GAS)
Haemophilus influenzae, *Staphylococcus aureus*



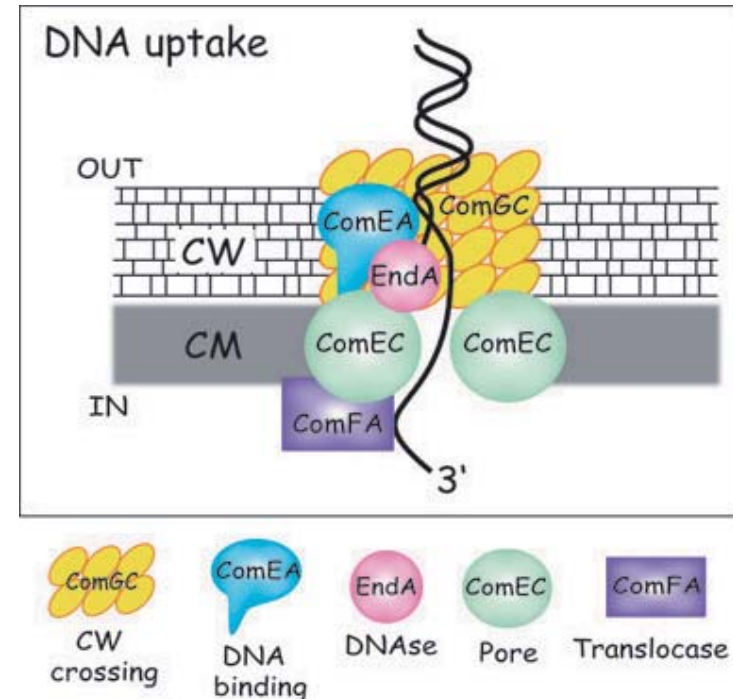
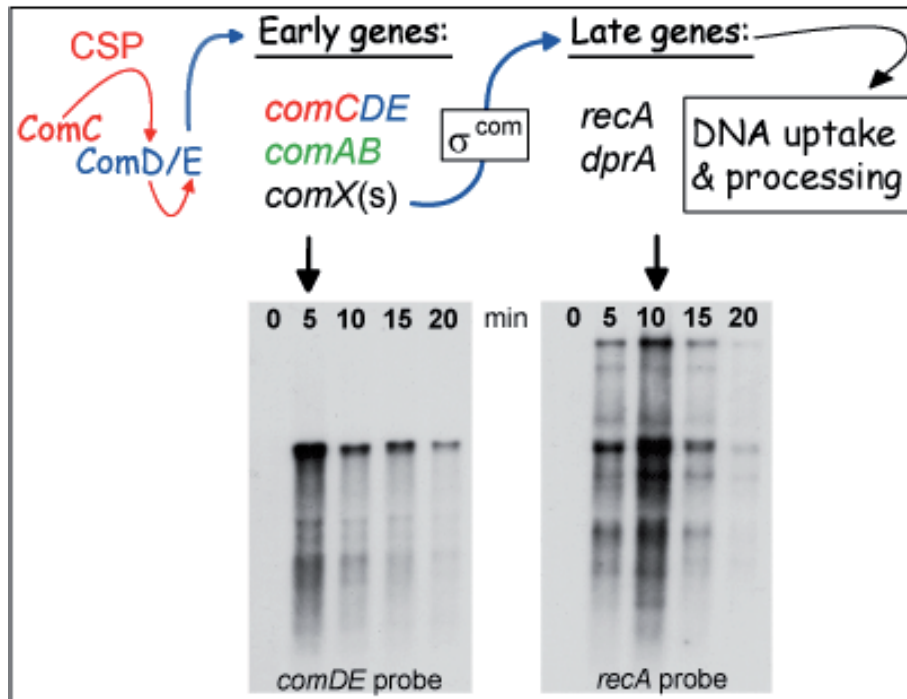
Biofilm et colonisation inflammation chronique

Les bactéries planctoniques quittent périodiquement le biofilm, se multiplient et se dispersent.

Programmation génétique du cycle biofilmisation-planctonisation

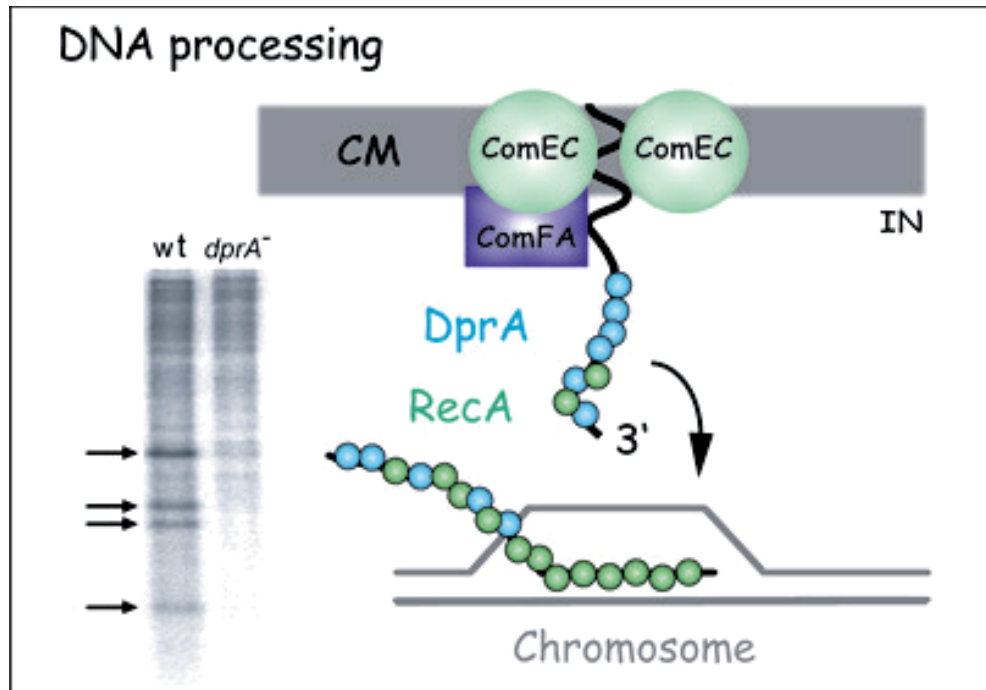


Transformation génétique chez le pneumocoque: la compétence



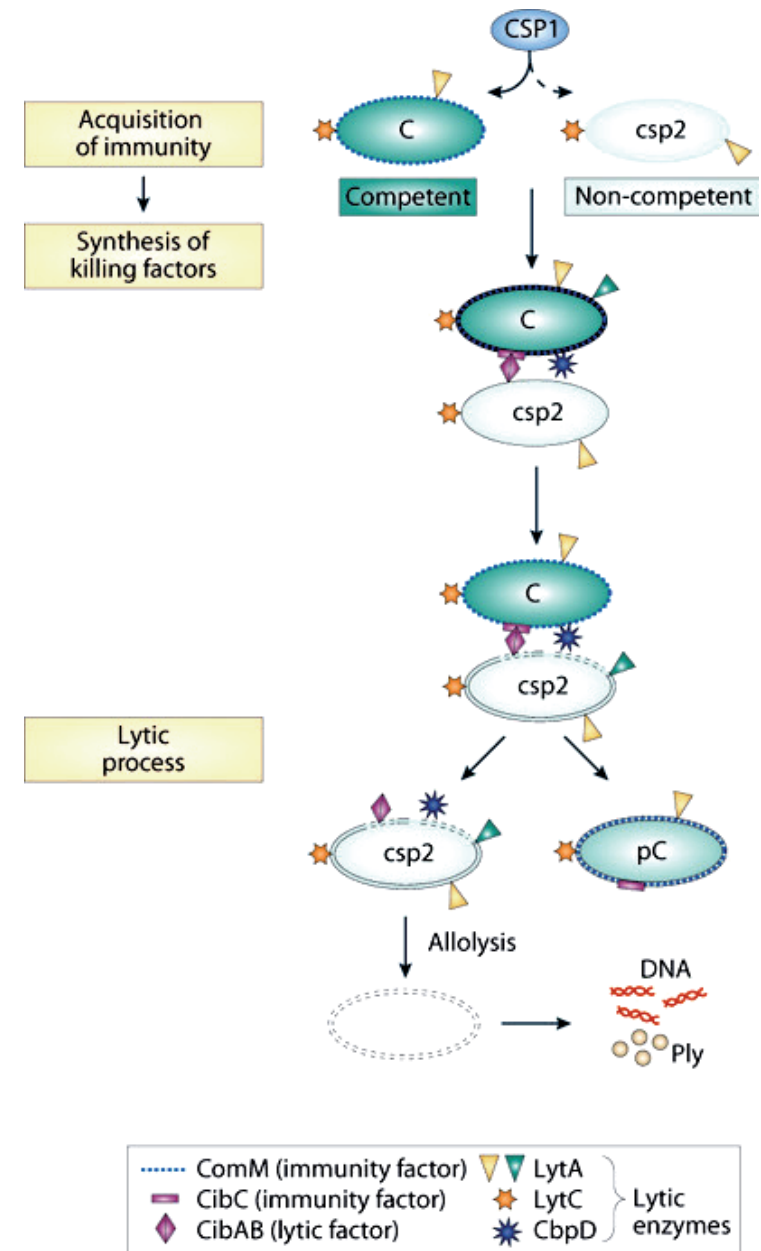
Jean-Pierre Claverys, Bernard Martin, and Patrice Polard. 2009. The genetic transformation machinery: composition, localization and mechanism. FEMS Microbiol. Rev., 33:643-656

Régulation de la compétence (ou X-state) chez *S. pneumoniae*. Le précurseur du peptide déclencheur de la compétence, le **CSP**, est codé par le gène *comC*. Il est maturé et exporté par son transporteur ComA-ComB. Le CSP agit de l'extérieur des cellules en stimulant son récepteur, l'histidine kinase membranaire ComD. Ce récepteur s'autophosphoryle, puis transphosphoryle son partenaire, le régulateur de réponse ComE. ComE~P active alors directement l'expression du gène *comX* qui code pour un facteur Sigma alternatif, Sigma^X, spécifiquement requis pour l'expression des gènes tardifs de compétence (*com*). Parmi ces derniers figurent les gènes requis pour le transport de l'ADN (**DNA uptake**), pour la maturation de l'ADN internalisé en recombinants (**DNA processing**) et pour permettre aux cellules compétentes d'éliminer les pneumocoques non compétents (**Fatricide**).



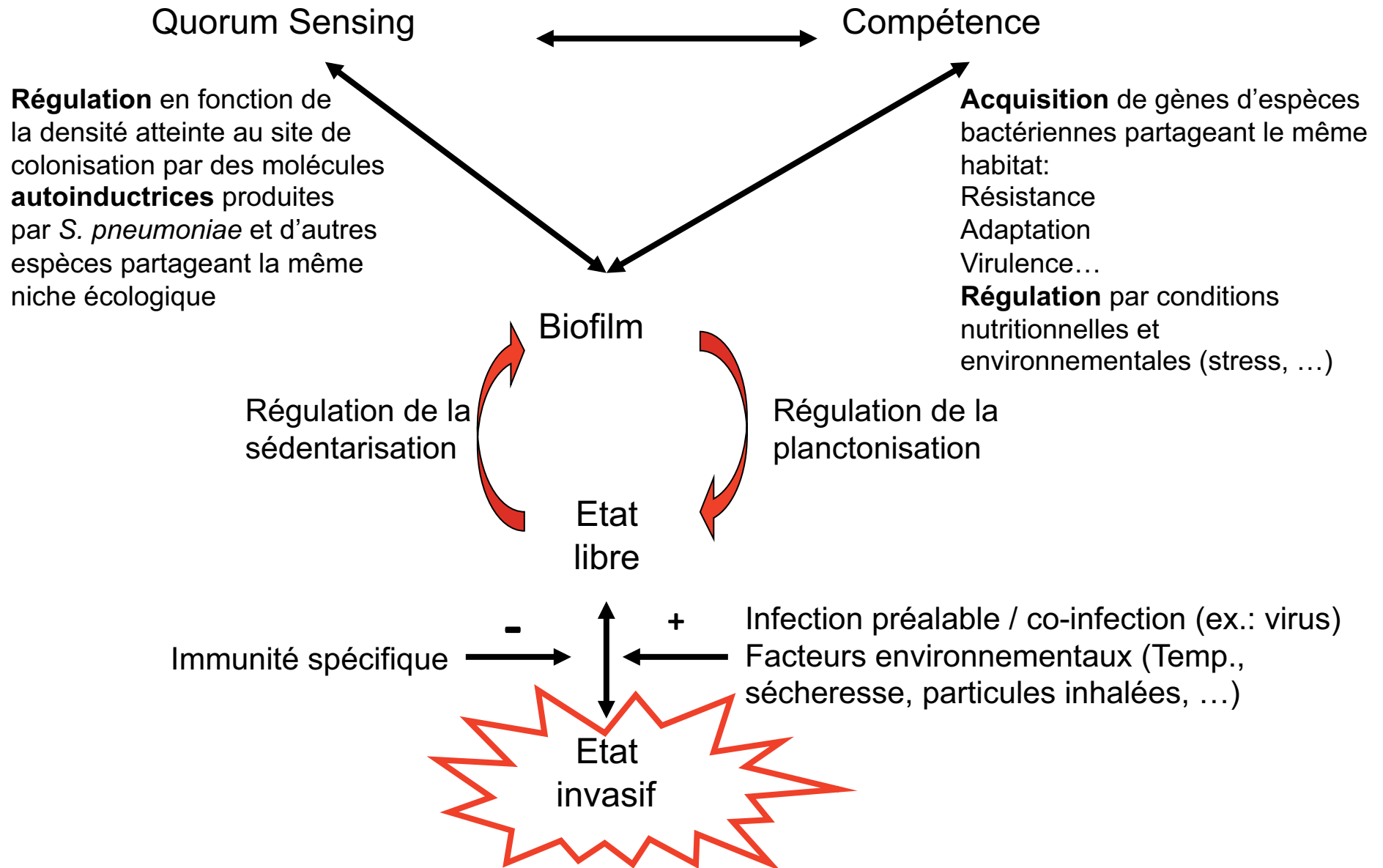
Maturation de l'ADN transformant en recombinants.

L'expression de l'opéron *comCDE*, donc le développement de la compétence sont contrôlés par un réseau complexe répondant aux changements métaboliques et, plus généralement, à des changements de conditions environnementales



Mécanismes du fratricide du pneumocoque

Equilibre dynamique instable: colonisation - invasion dans le haut appareil respiratoire. *Streptococcus pneumoniae*



Le seul habitat identifié de *S. pneumoniae* est le nasopharynx de l'homme.

La bactérie y survit et s'y multiplie soit de manière asymptomatique à la surface de l'épithélium (?) soit de manière symptomatique, donnant lieu à des infections bénignes (otite) ou sévères (bactériémies, septicémies, pneumonies, méningites).

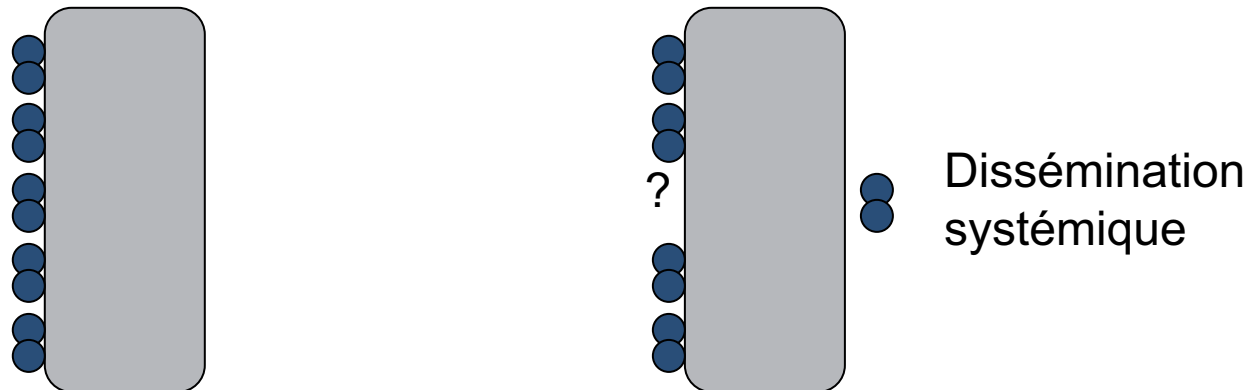
Question centrale illustrée par ce comportement dual: quelles sont les circonstances dans lesquelles *S. pneumoniae* effectue sa **transition** « **colonisation - invasion** » ?

1 - Quelles sont les modifications de la surface et de la physiologie de la bactérie qui permettent cette transition ?

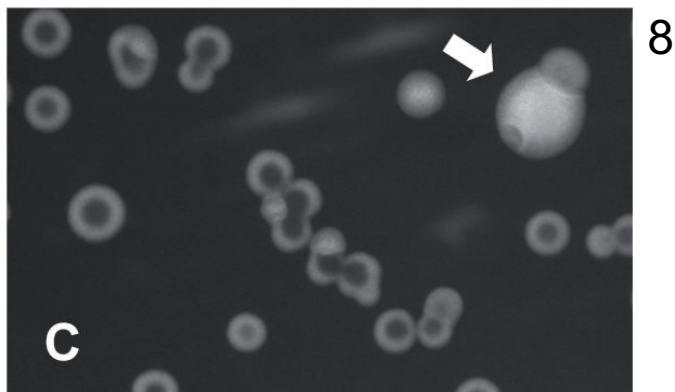
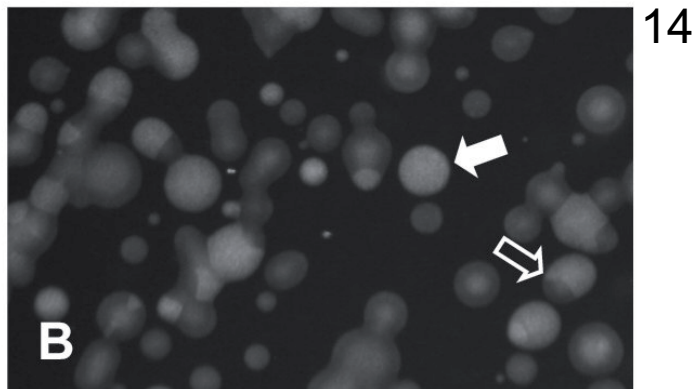
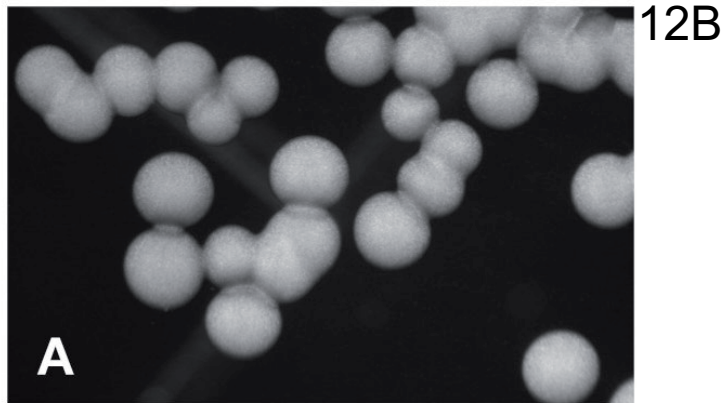
2 - Quelles conditions environnementales (locales et générales) induisent ces modifications ?

3 - Quel est le rôle éventuel de l'hôte ?

Barrière épithélio-muqueuse nasopharyngée



→ opaque ⇌ transparent



L'épithélium du nasopharynx est le seul site identifié de colonisation par *S. pneumoniae*.

La liaison à la surface du nasopharynx dépend d'une interconversion entre deux phénotypes:

OPAQUE (O) & TRANSPARENT (T)

(Weiser JN et coll. 1994. Infect. Immun., 62:2582-2589;

Weiser et coll. 1996. Infect. Immun., 64:2040-2045).

Seul le phénotype transparent est capable de persister *in vivo* à la surface du nasopharynx.

Etudes sur modèles animaux:

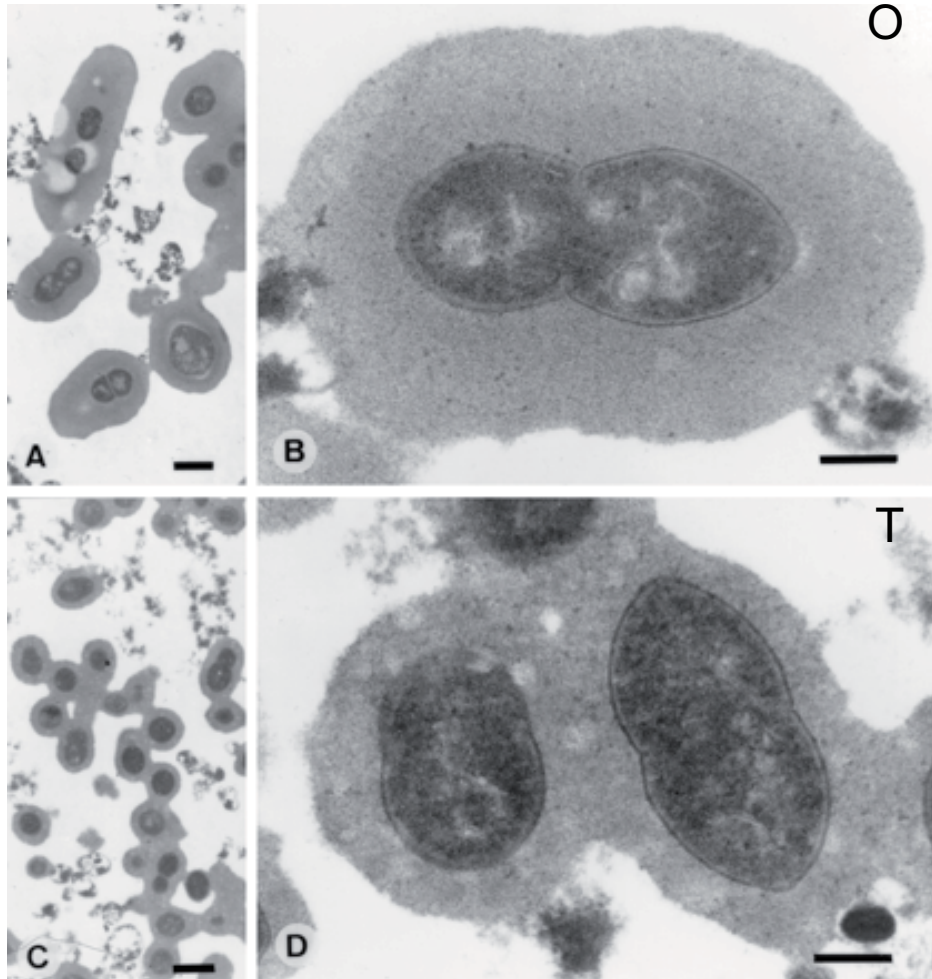
Les variants T persistent dans le nasopharynx et ont une capacité d'adhésion supérieure aux cellules humaines pharyngées et pulmonaires en culture.

Les variants O sont fortement sélectionnés dans un modèle de sepsis chez la souris

(Weiser JN et coll. 1998. Microb. Drug Resist., 4:129-135; King SJ et coll. 2004. Mol. Microbiol., 54:159-171)

La différence d'apparence des colonies résulte très probablement de la variation de phase spontanée (10^{-3} - 10^{-6} selon les sérotypes) de composants de surface impliqués dans les interactions avec l'hôte.

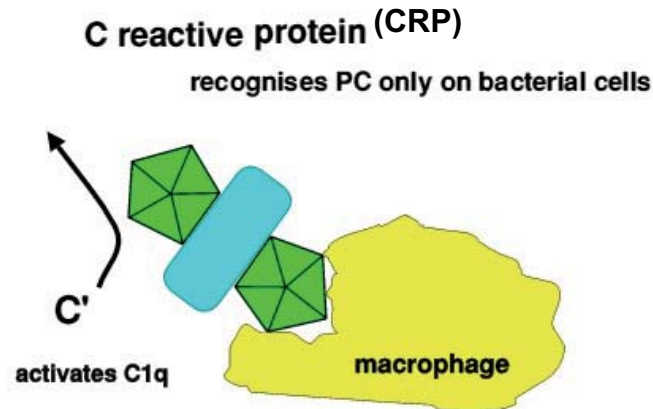
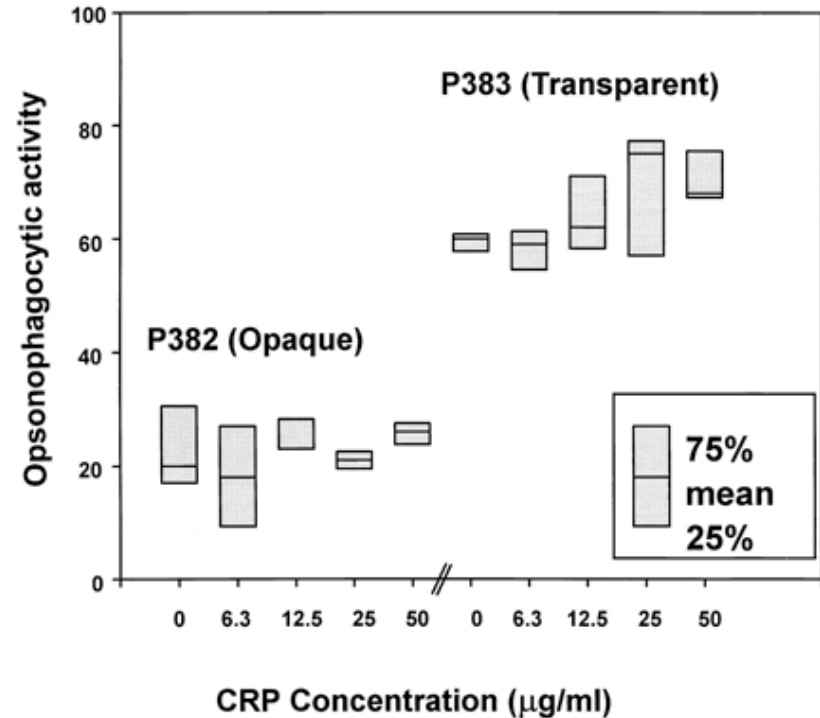
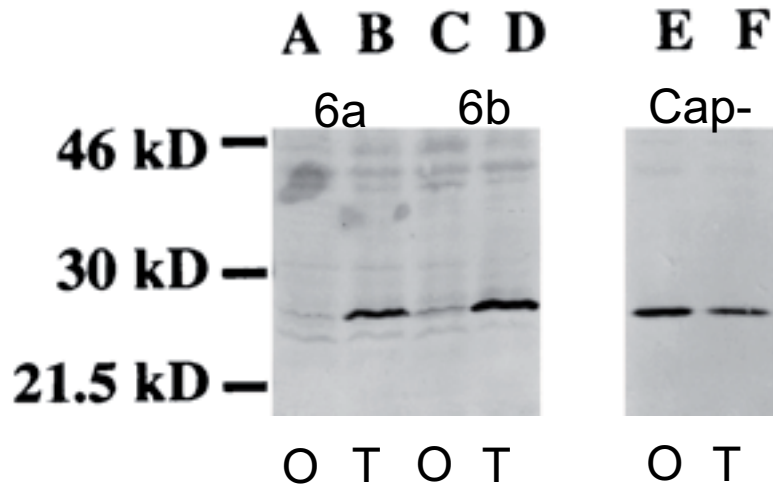
Bases moléculaires des phénotypes opaque / transparent



Immuno-TEM de la capsule de pneumocoques (sérotypage 6b) montrant une zone nettement plus épaisse de matériel capsulaire dans les variants « opaques » (A/B) par rapport aux variants « transparents » (C/D)

(Kim JO et coll. 1999. Infect.Immun., 67:2327-2333)

Niveau d'association de la CRP
 WB avec mAb anti-CRP) en fonction
 du phénotype opaque (O) ou transparent (T)



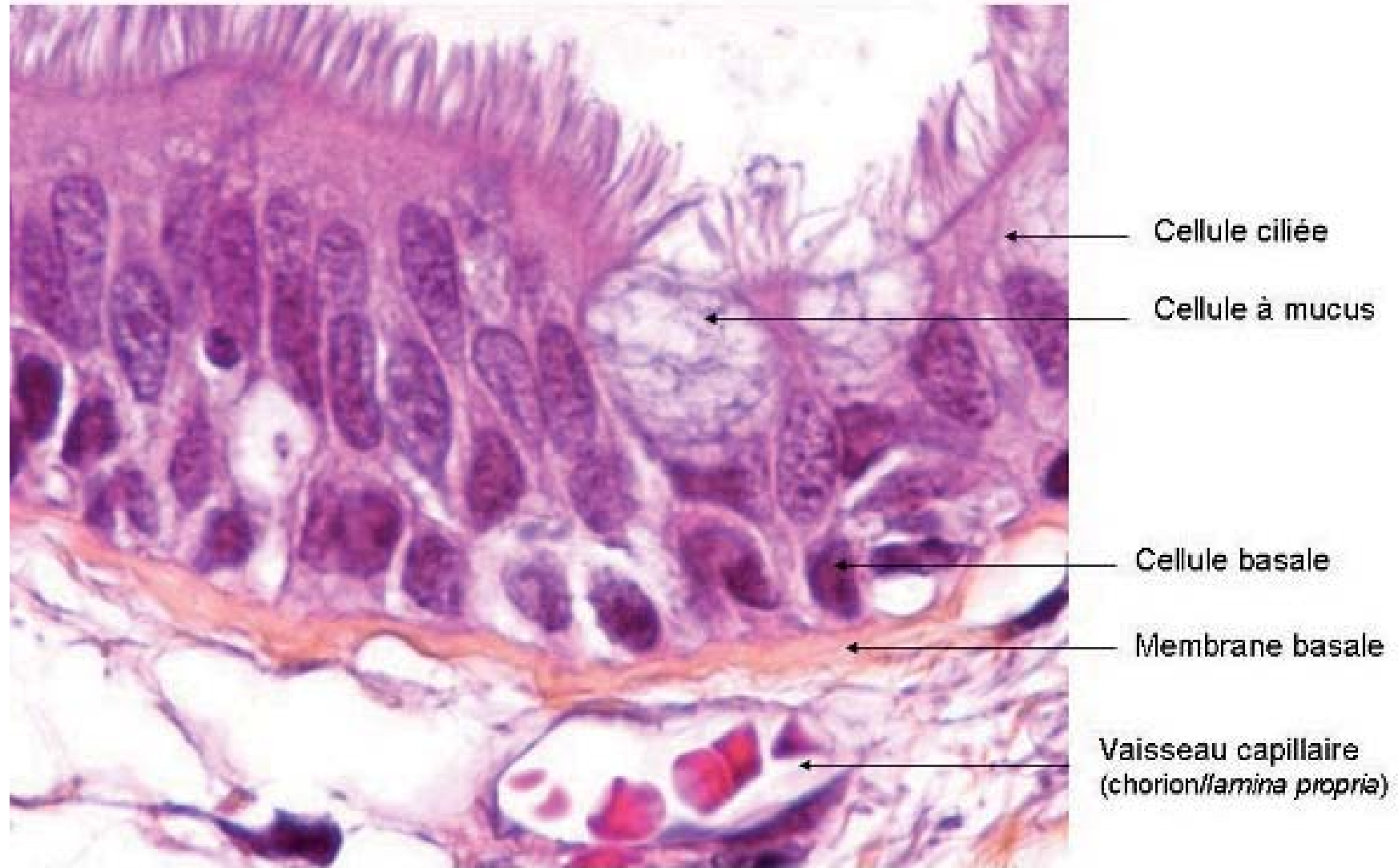
	Opaque	Transparent
Capsule	++++	++
Ac. teichoiques	++	++++
Adhésines (?)	+	+++
Liaison CRP	+	++++
Opsono- phagocytose	+	++++
Capacité invasive	+++	-
Colonisation	-	+++



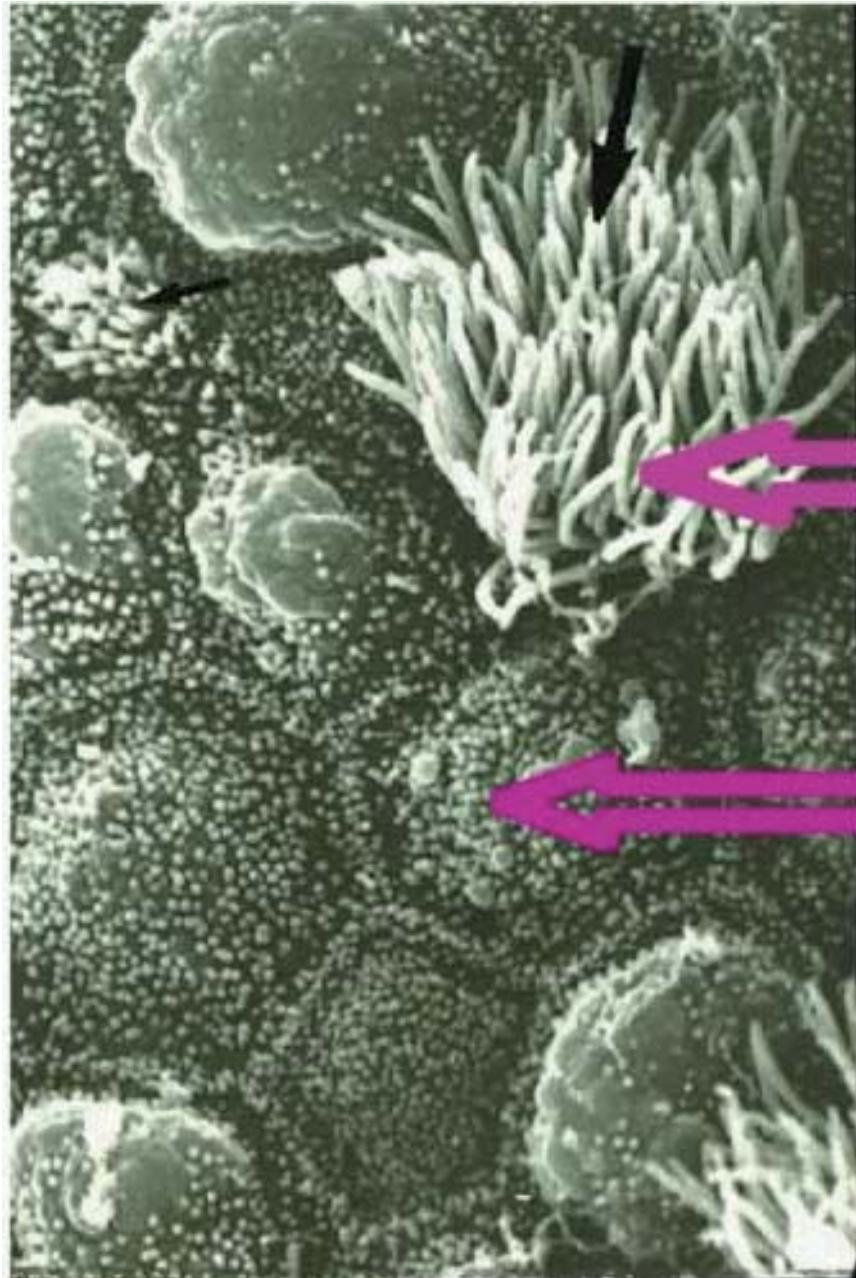
**Autres différences identifiées entre les variants O et T.
Impact sur le phénotype de virulence reste à démontrer:
études initiales = transcriptomique comparative O/T**

- Désialylation de protéines de l'hôte se liant à *S. pneumoniae* et protégeant les voies aériennes (Lactoferrine, Composant sécrétoire, IgA2). Rôle d'une Neuraminidase (NanA) associée au phénotype T (King SJ et coll. 2004. Mol. Microbiol., 54:159-171).
- Variation de niveau d'expression de protéines de surface (Overweg K et coll. 2000. Infect. Immun., 68:4604-4610)
- Plus forte production de lipides insaturés retrouvés dans la membrane des variants O (Aricha B et coll. 2004. J. Bacteriol., 186:4638-4644)

Epithélium de type respiratoire



Rôle vital du couple cellule ciliée – cellule mucipare

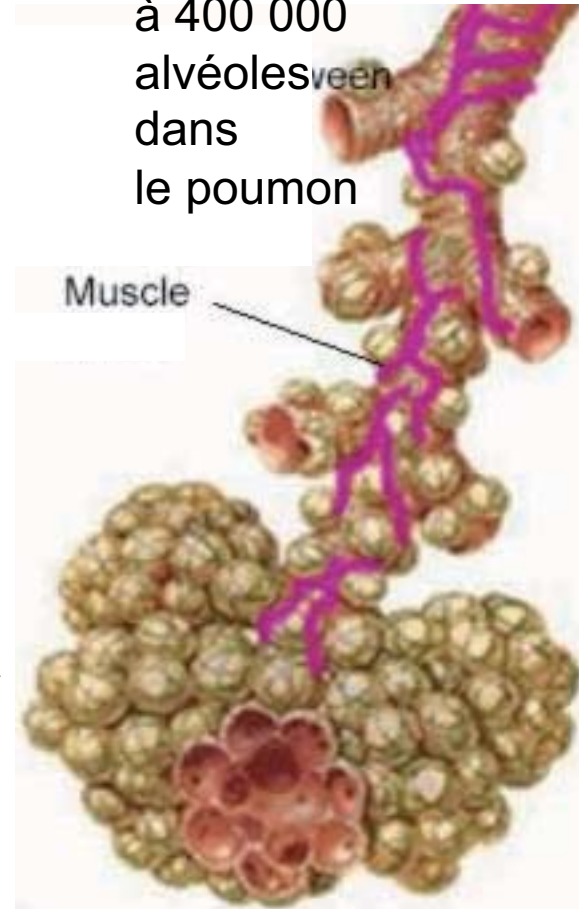


Cellule ciliée

Cellule caliciforme / à mucus

Environ
150 000
à 400 000
alvéoles veen
dans
le poumon

Muscle



Adapted from F. Netter

Activité antimicrobienne de l'épithélium respiratoire

Peptides antimicrobiens

α -défensines (HDs) peu concernées au niveau de l'arbre respiratoire

β -défensines (hBD1-4): hBD1 constitutive, hBD2-4 inductibles.

Synthétisés et sécrétés par les cellules épithéliales au sein des sécrétions muqueuses.

HNP1-4: synthétisés et stockés dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Sécrétés par les polynucléaires neutrophiles recrutés/activés aux sites inflammatoires.

Cathélicidine (LL-37)

Ont aussi un rôle immunomodulateur.

Difficile de leur attribuer un rôle antiinfectieux du fait de leur redondance (souris KO dans des gènes orthologues des gènes humains).

Flore trachéo-bronchique

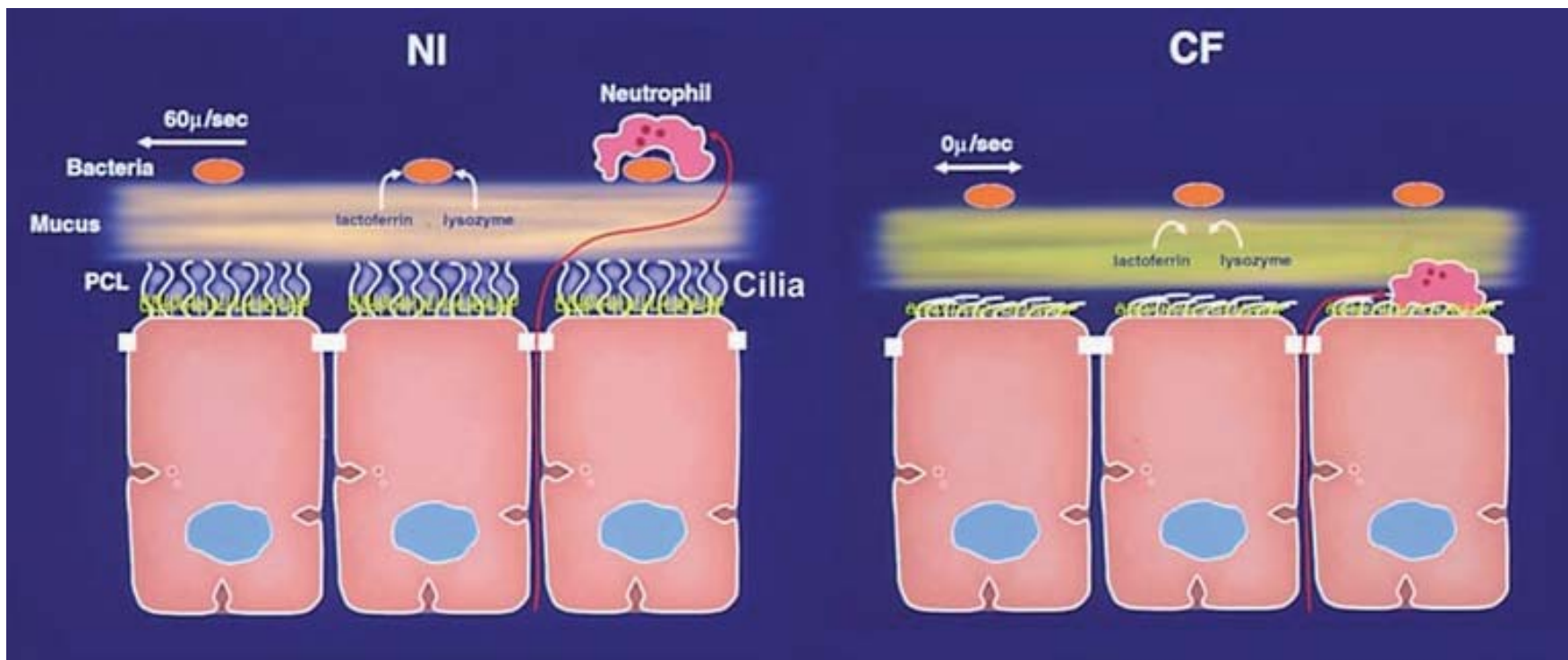
On considère généralement qu'il n'existe pas de flore résidente dans la trachée et dans les bronches si **l'escalator muco-ciliaire** fonctionne correctement.

Des bactéries provenant de la salive ou d'aérosols inhalés peuvent contaminer l'arbre trachéo-bronchique, mais elles sont en permanence éliminées par les mouvements rétrogrades des cils des cellules ciliées trachéo-bronchiques, conjointement à l'action des molécules antimicrobiennes, des concentrations hydro-électrolytiques du milieu (CFTR) et des cellules Inflammatoires recrutées.

« Escalator » muco-ciliaire



« Escalator » muco-ciliaire de la lumière bronchique



Physiologie

Mucoviscidose

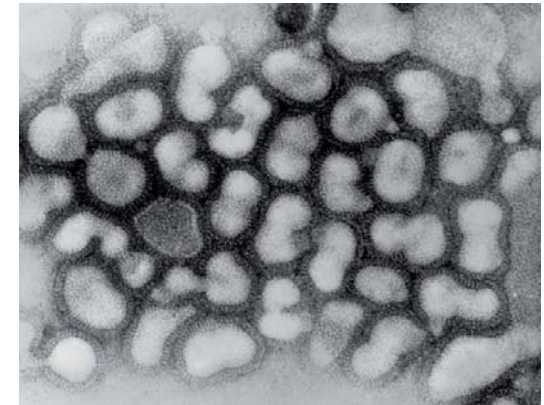
Vitesse de mouvement rétrograde du mucus = 60 microns/sec.

Virus associés aux infections respiratoires

Syndrome	Virus communément associés	Virus plus rarement associés
Coryza	Rhinovirus / Coronavirus	Influenza / Parainfluenza / Enterovirus /Adenovirus
Grippe	Virus Influenza	Virus parainfluenza / Adenovirus
Croup	Virus Parainfluenza	Virus Influenza / VRS / Adenovirus
Bronchiolite	VRS	Virus Influenza et Parainfluenza Adenovirus
Broncho- Pneumonie	Virus Influenza / VRS / Adenovirus	Virus Parainfluenza / Rougeole / VZV / CMV

La Grippe: pathogénèse et maladie

Carrat F et coll. 2008. Am.J.Epidemiol.,
167: 775-785



Transmission:

Le virus est transmis de personne à personne par aérosols (gouttelettes de taille inférieure à 10 microns) qui trouvent accès vers les voies aériennes du fait de leur petite taille. Incubation courte: 18-72 heures.

Infectiosité:

La concentration de virus dans les sécrétions nasales et trachéales sont très élevées durant 24 à 48 heures après le début des symptômes (m = 4,8j). Et peut se prolonger, en particulier chez le jeune enfant. Le contenu viral d'une gouttelette est contaminant. En dépit de ces fortes concentrations virales dans les sécrétions muqueuses, la virémie est un événement rare au cours de la grippe.

Sites d'infection:

Le virus influenza infecte les cellules épithéliales de l'arbre respiratoire. Les cellules meurent, du fait de l'effet direct de la réplication virale et indirectement du fait de la sécrétion importante d'interféron. A des temps plus tardifs, la mort cellulaire peut aussi être due aux cellules T cytotoxiques. De ce fait, la motilité ciliaire est réduite amenant un dysfonctionnement profond de l'escalator muco-ciliaire. Ceci crée un profond déficit de clairance des microorganismes présents dans le tractus trachéo-bronchique.

Guérison:

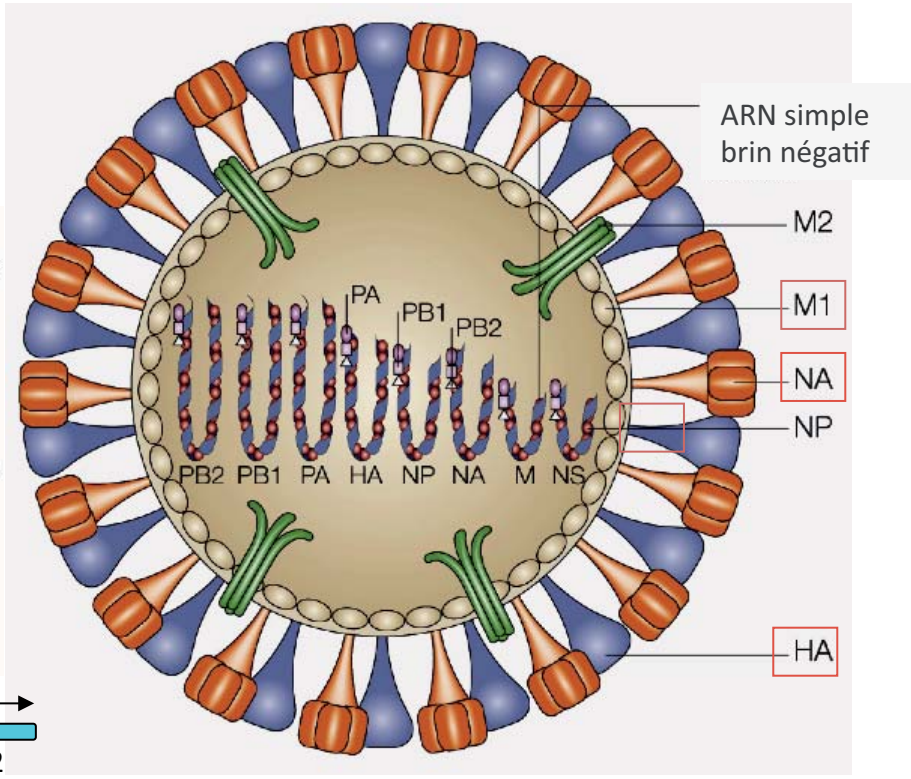
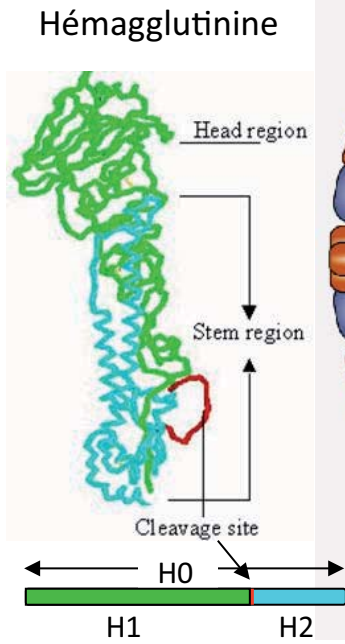
L'interféron joue un rôle dans la diminution de la production virale. Les symptômes non respiratoires de la grippe (fièvre, courbatures, fatigue) sont plus liés aux titres élevés d'Interféron circulant qu'à une virémie. La réponse cellulaire, en particulier T-cytotoxique, est essentielle à la clairance du virus. L'apparition de titres significatifs d'anticorps (protecteurs) est secondaire à cette réponse cellulaire. La restitution épithéliale commence rapidement mais sa réalisation complète peut être longue.

VIRUS INFLUENZA

Différences antigéniques dans:
 Nucléoprotéine (NP)
 Protéine de matrice (M1)

↓

Types **A**, **B**, **C**



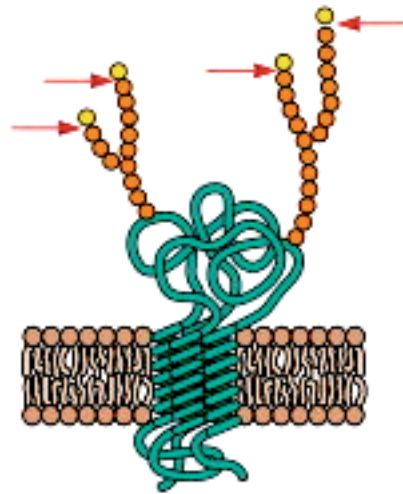
8 brins ARN - 8 protéines structurales
 2 protéines non-structurales

HA (hémagglutinine) = 16 sous-types
 Type A
 NA (neuraminidase) = 9 sous-groupes

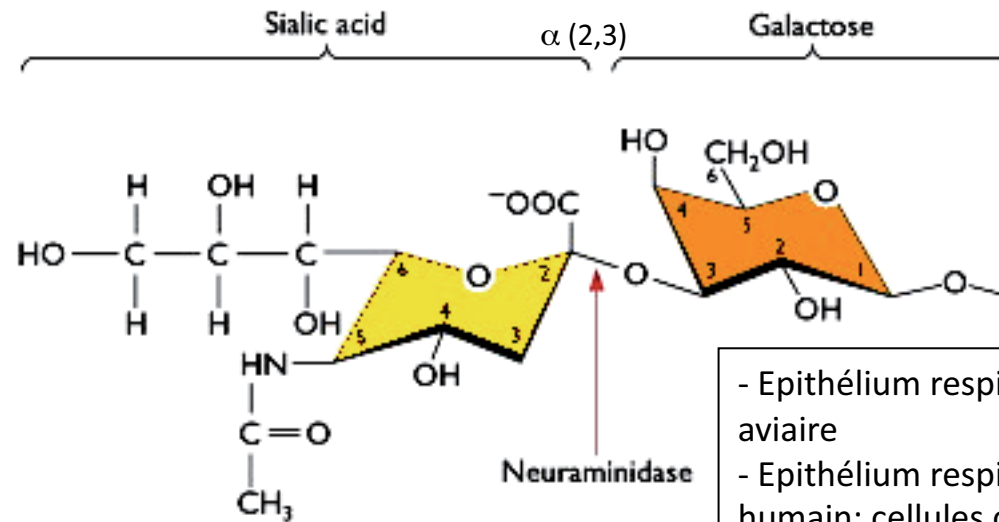
Toutes combinaisons possibles chez les virus aviaires (oiseaux aquatiques)
 Seulement H1,2,3/N1,2 chez l'homme

« Drift » antigénique = MUTATIONS modifiant partiellement HA et NA
 « Shift » antigénique = REASSORTIMENT générant un nouveau variant
 (HA nouvelle, AUCUNE immunité, +/-NA)

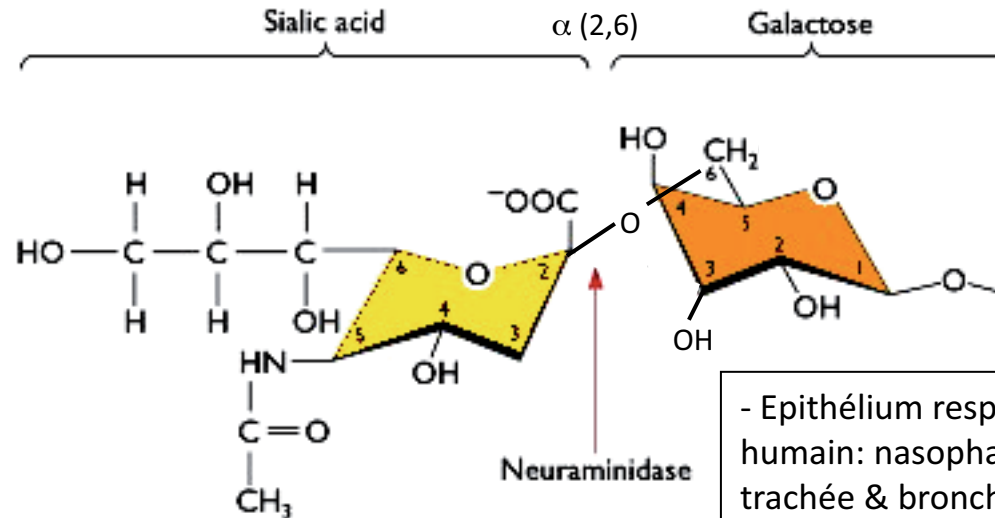
Attachement du virus influenza aux cellules de l'épithélium respiratoire



Hémagglutinine (HA)



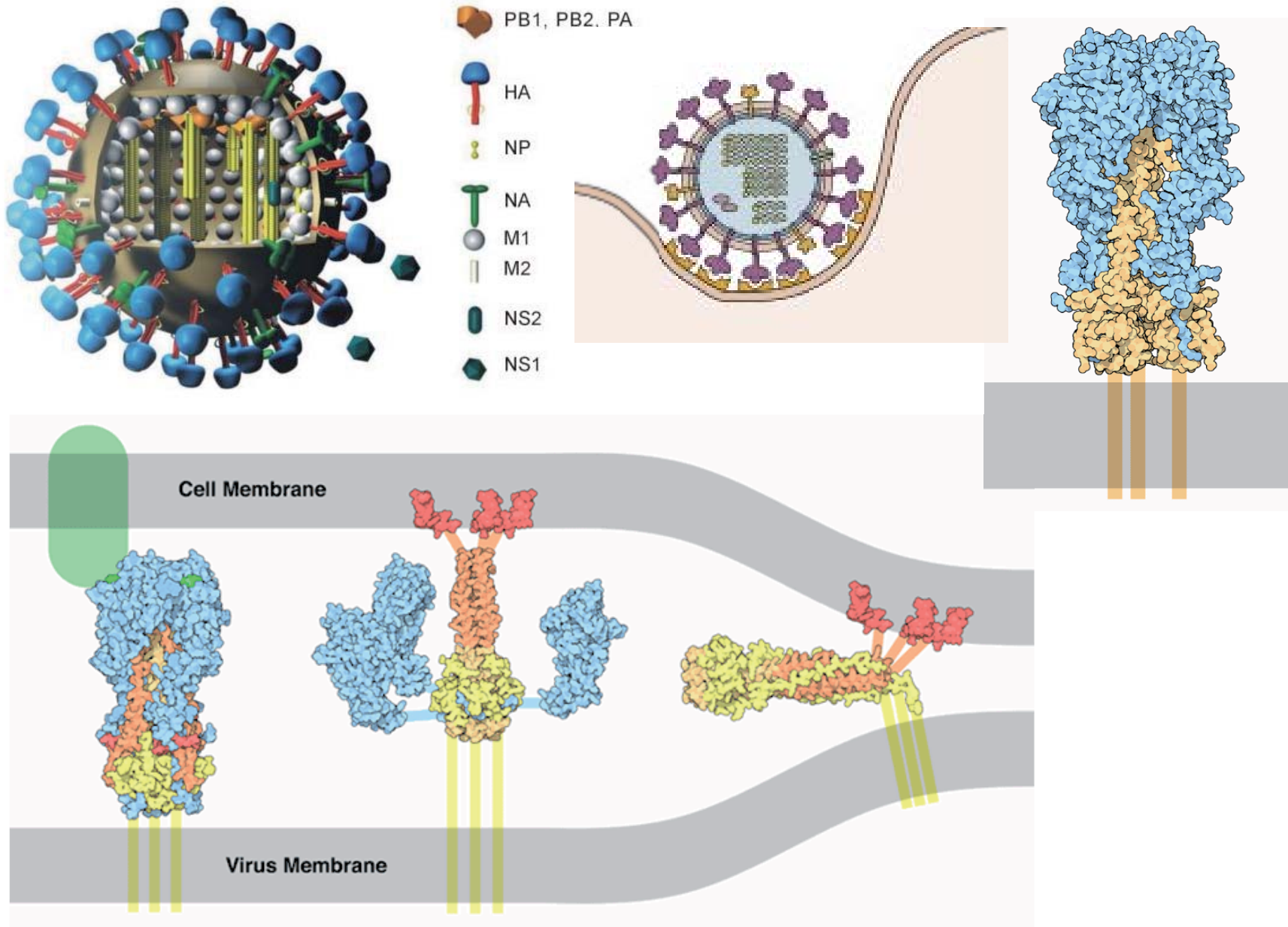
- Epithélium respiratoire aviaire
- Epithélium respiratoire humain: cellules ciliées et alvéolaires



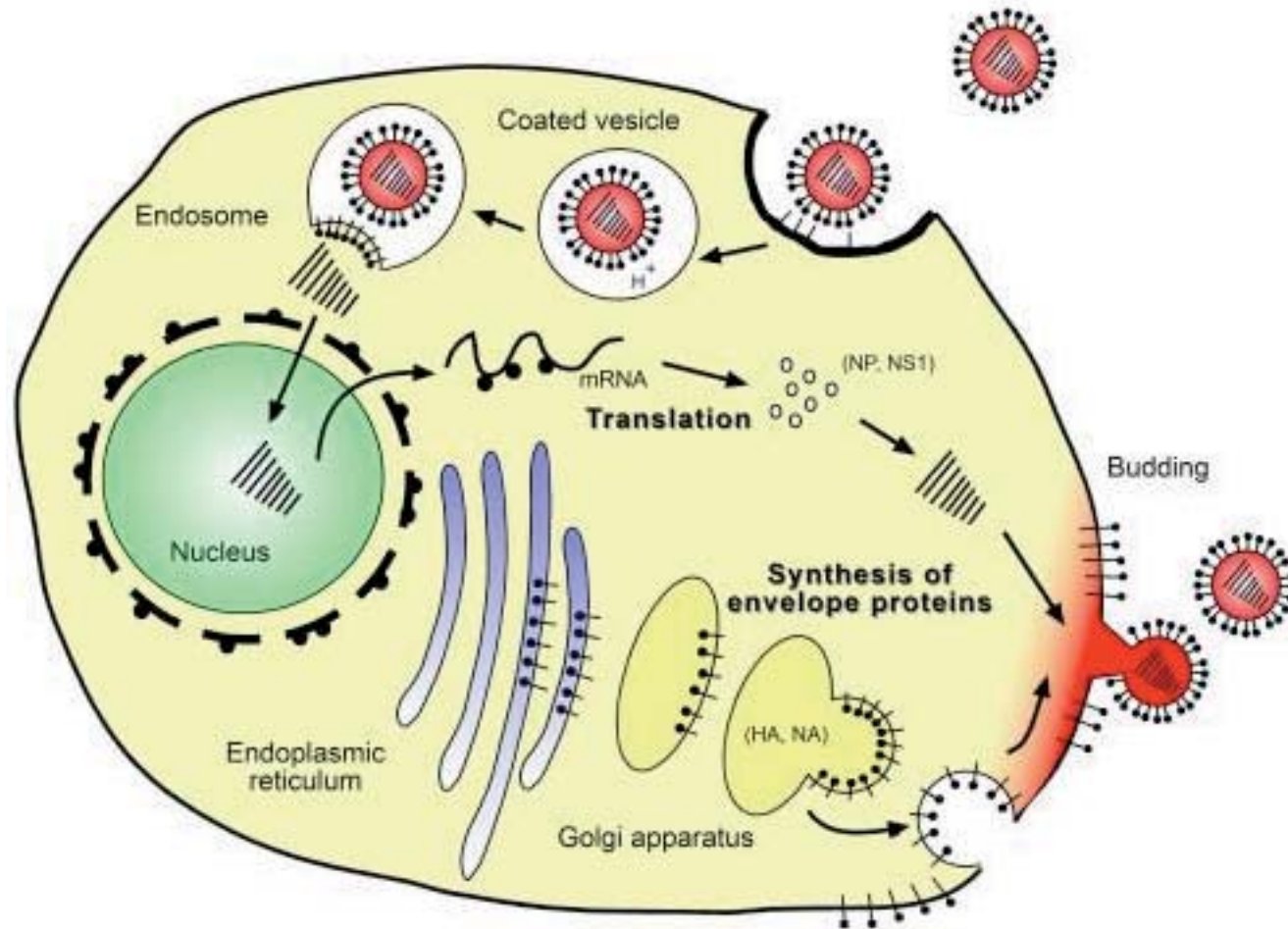
- Epithélium respiratoire humain: nasopharynx, trachée & bronches

Epithélium respiratoire du porc = $\alpha(2,3)$ ET $\alpha(2,6)$

Hémagglutinine du virus influenza, adhérence / fusion

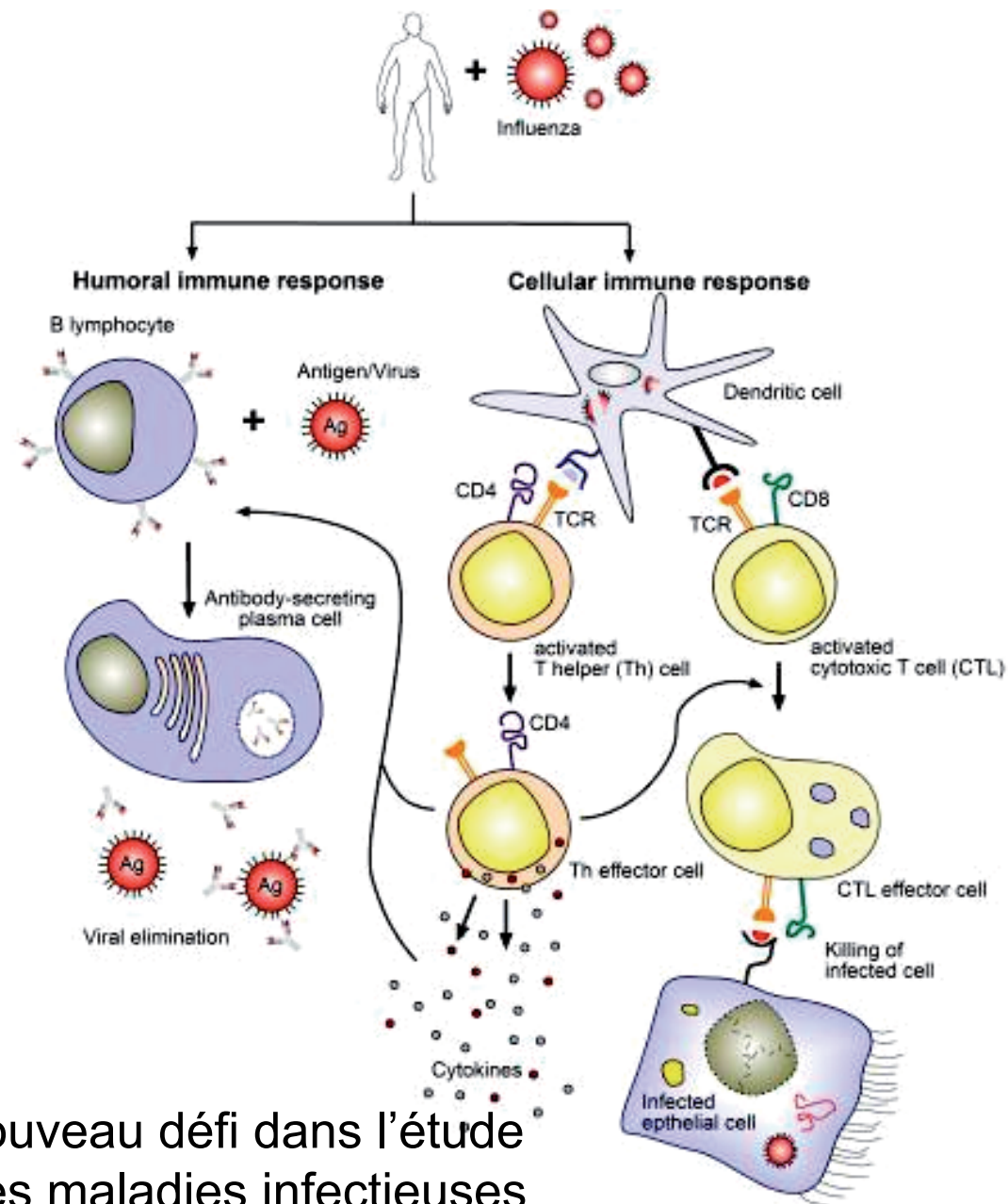


Cycle de réplication du virus influenza



(Modifié d'après Cox & Kawaoka 1997)

Réponse cellulaire et humorale à l'infection par le virus influenza

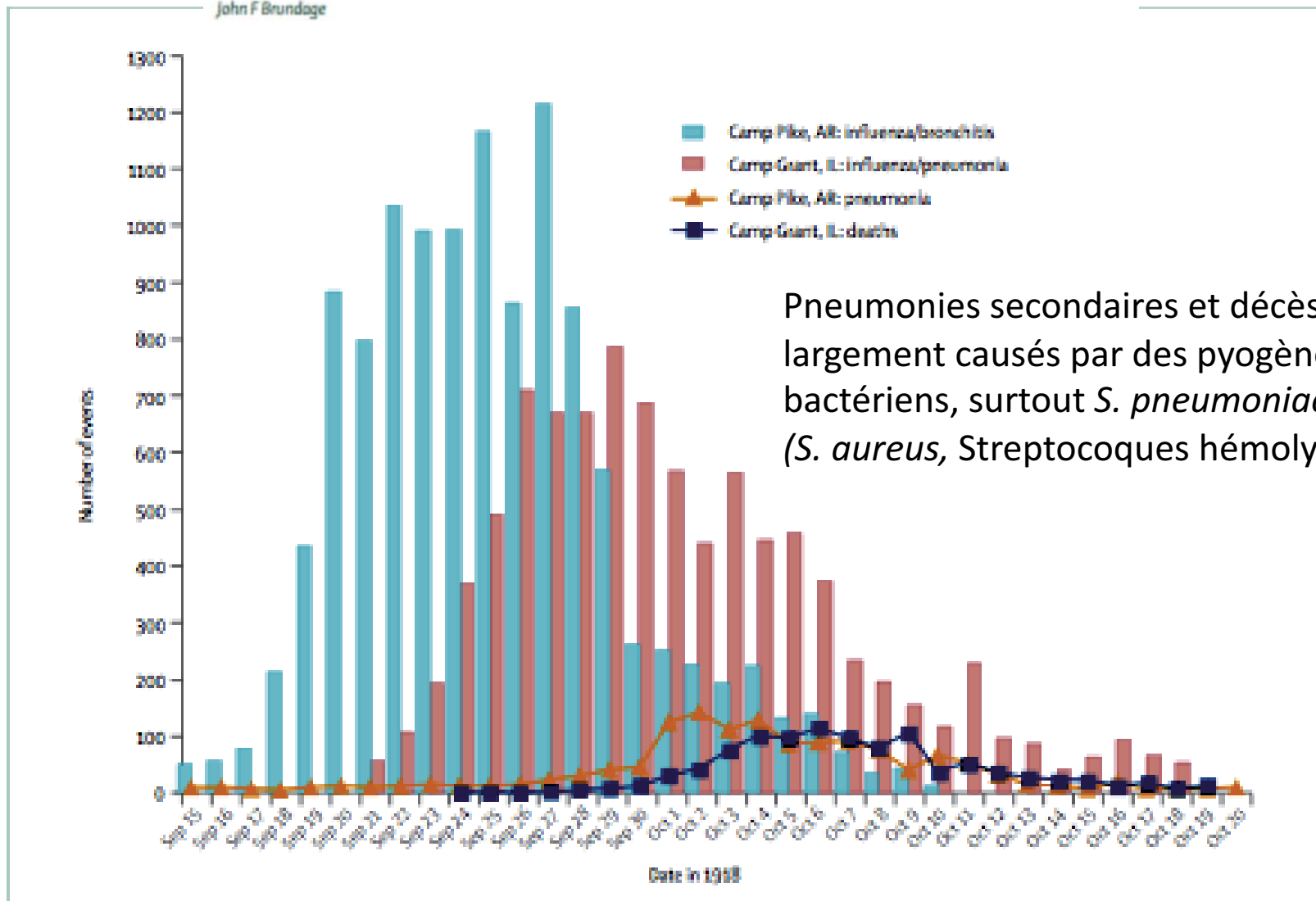


Plus que cela...

Co-infections: un nouveau défi dans l'étude des mécanismes des maladies infectieuses

Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness

John F Brundage



Pneumonies secondaires et décès largement causés par des pyogènes bactériens, surtout *S. pneumoniae* (*S. aureus*, Streptocoques hémolytiques)

Figure 4: Between Sept 15 and Oct 20, 1918, there were approximately 7-10 day lags between the epidemic curves of "influenza/bronchitis" and "pneumonias" at Camp Pike, AR,¹⁴ and "influenza/pneumonia" and associated "fatalities" at Camp Grant, IL.¹⁵

***Streptococcus pneumoniae* Coinfection Is Correlated with the Severity of H1N1 Pandemic Influenza**

Gustavo Palacios^{1,3*}, Mady Hornig^{1,3}, Daniel Cisterna², Nazir Savji¹, Ana Valeria Bussetti¹, Vishal Kapoor¹, Jeffrey Hui¹, Rafal Tokarz¹, Thomas Briese¹, Elsa Baumeister², W. Ian Lipkin^{1*}

PLoS One (2009), 4:e8540

199 patients argentins (23 juin-4 juillet 2009) pris en charge pour grippe A H1N1.

39 = cas sévères (20 décès, 19 hospitalisations prolongées) / 160 cas bénins

Au moins un agent infectieux supplémentaire de grade « pathogène » dans 152 échantillons (76 %):

S. pneumoniae (62), *H. influenzae* (104), *S. aureus* (31),
RSV, Rhinovirus, Coronavirus, *K. pneumoniae* (1-4)

La présence de *S. pneumoniae* était fortement corrélée au mauvais pronostic:

56,4 % des cas sévères vs 25 % des cas bénins.

Chez les individus de 6 à 55 ans, l'odd ratio corrigé de maladie sévère était de **125,5 !**

Confirme de nombreuses observations cliniques, y compris l'observation d'une bactériémie à *S. pneumoniae* chez 30 % des gripes graves.

Des études cliniques ont montré que la vaccination contre la grippe diminuait l'incidence des infections bactériennes secondaires.

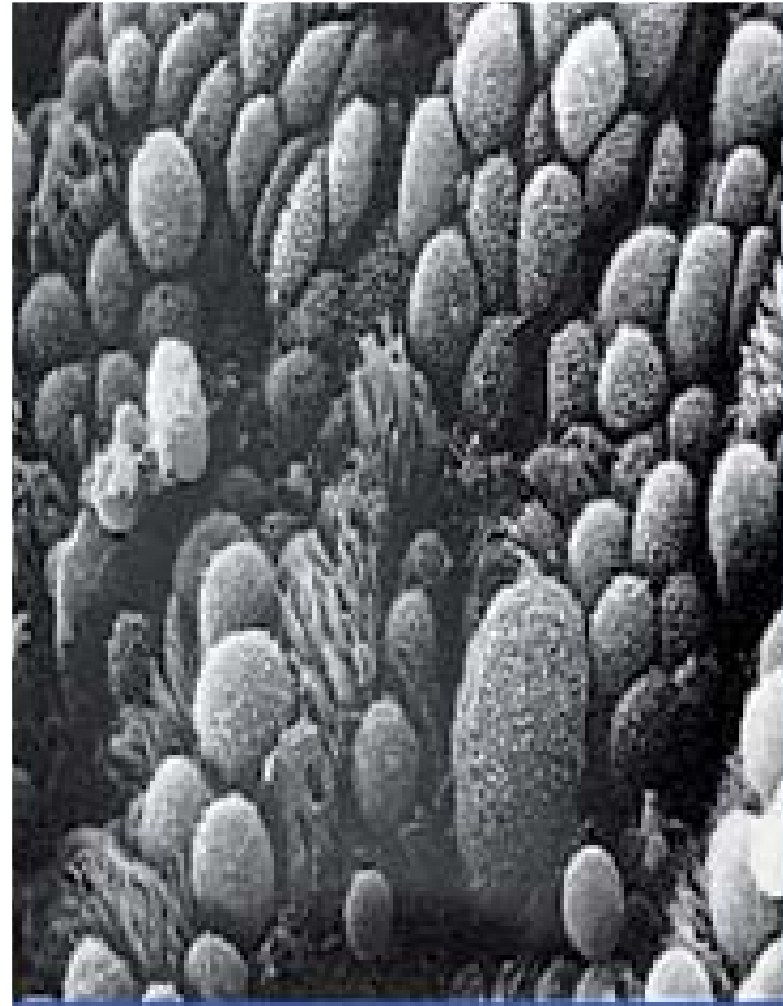
Peltola VT & McCullers JA. 2004. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23:S87-S97

**Epithélium respiratoire /bronchique avant (-) et après (+)
une infection par le virus influenza A**

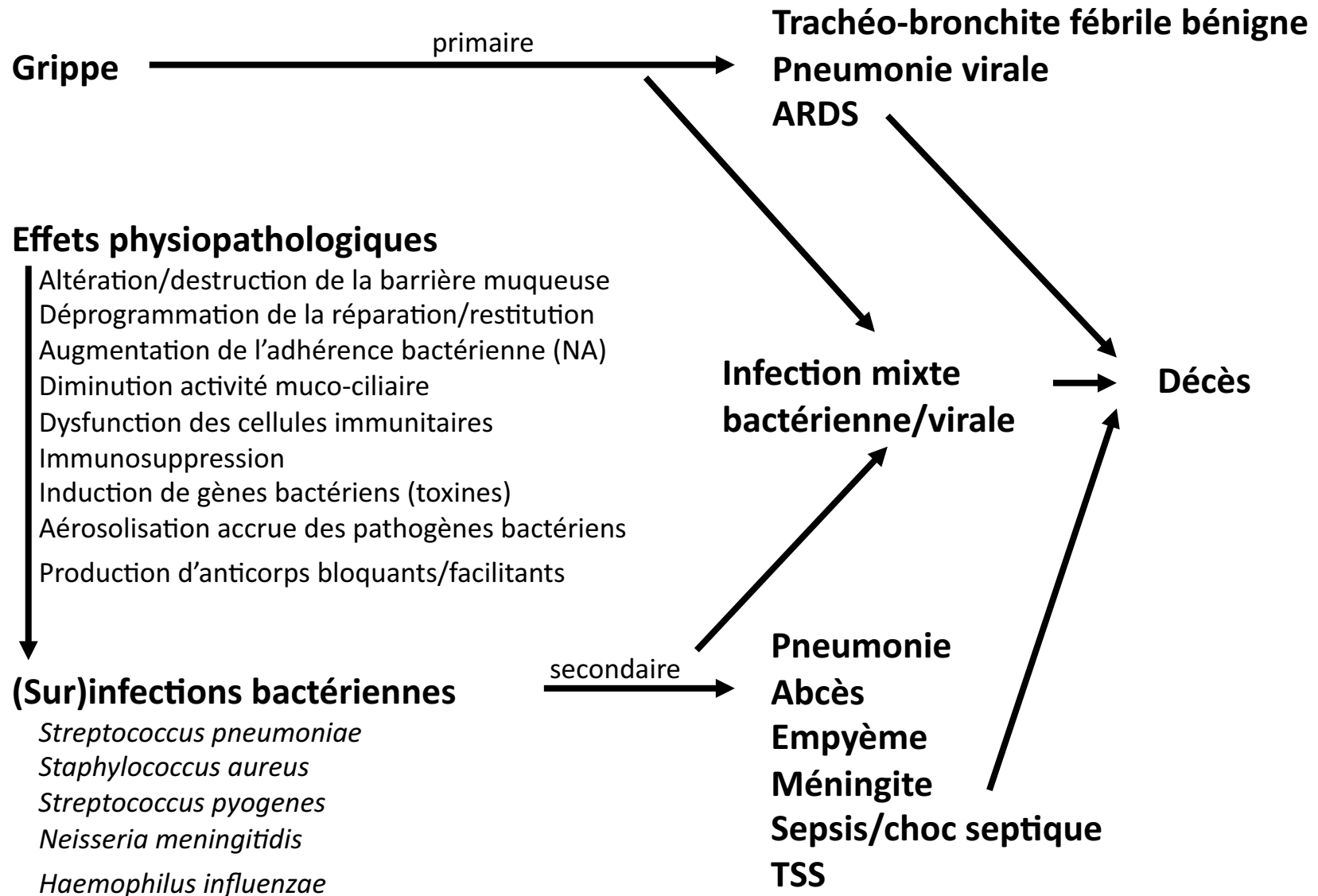
(-)



(+)



Interactions physiopathologiques entre virus influenza et pyogènes



Adapté de Brundage J. 2006. Lancet Infect. Dis., 6:303-312
 Peltola VT & McCullers JA. 2004. Pediatr. Infect. Dis. J., 23:S87-S97

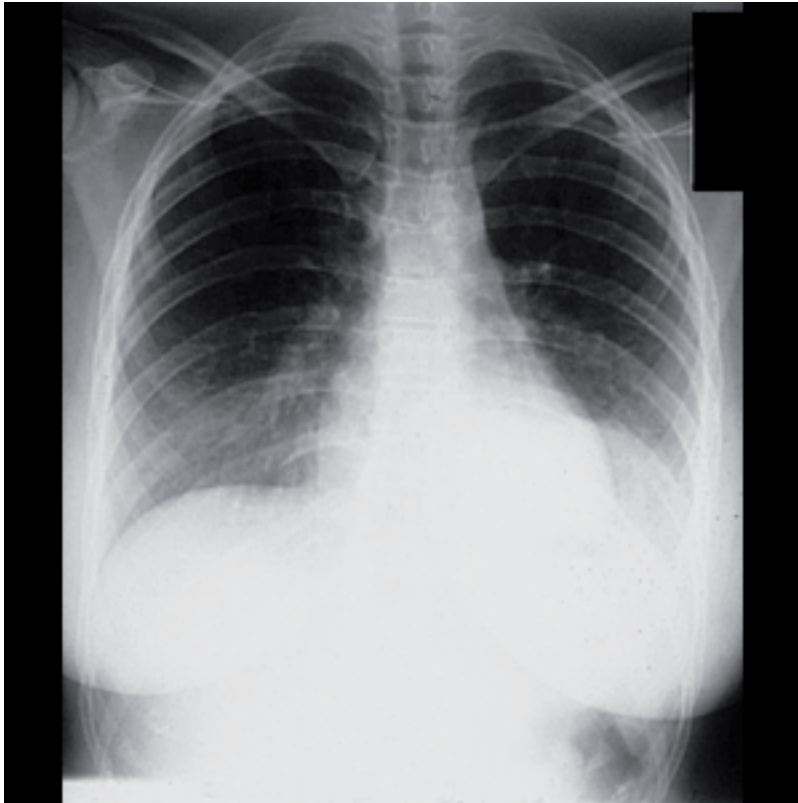
Facilitation de l'infection à *S. pneumoniae* par l'infection à virus influenza. Un déséquilibre viro-induit de la réponse innée ?

TLR7 (ssRNA) est aussi activé par l'infection respiratoire par le virus influenza et est responsable de la lymphopénie parfois profonde observée au décours de l'infection chez la souris (Gunzer M et coll. 2005. Blood, 106:2424-2432). La responsabilité de cette lymphopénie dans la sensibilité accrue à *S. pneumoniae* n'a pas été confirmée (Stegeman S et coll. 2009. Plos One, 4(3):e4840).

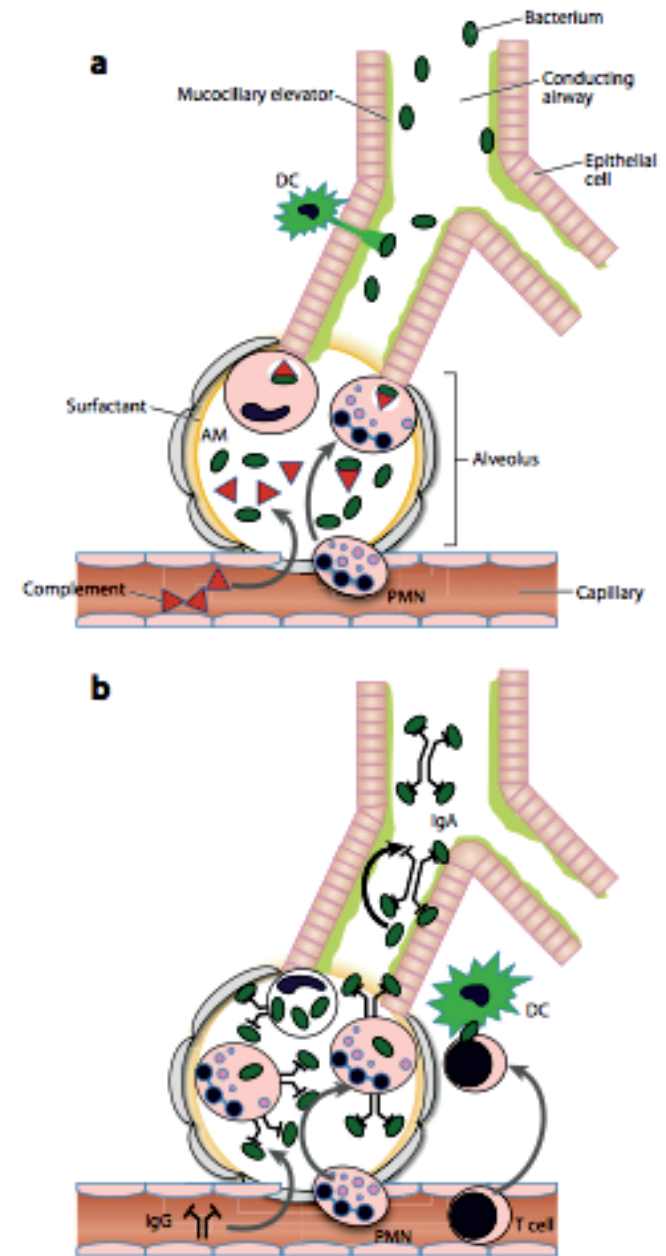
L'infection expérimentale de la souris par le virus influenza entraîne une réponse innée délétère médiée, entre autre, par **TLR3 (dsRNA)** qui est constitutivement exprimé dans le poumon: hyperinflammation et effondrement des lymphocytes T CD8+. Les animaux TLR3-/- présentent une charge virale plus élevée que les wt, mais paradoxalement une plus grande tolérance/survie à l'infection (Le Goffic R et coll. 2006. PLoS Pathog., 2(6):e53).

IL-10 est massivement induit au cours de la réponse innée à l'infection par le virus influenza. Cette cytokine anti-inflammatoire présente au sein de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires pourrait « désamorcer » les PNN recrutés et faciliter la prolifération de *S. pneumoniae* (van der Poll et coll. 1996. J. Infect. Dis., 174:994-1000; van der Sluijs et coll. 2004. J. Immunol., 172:7063-7069)

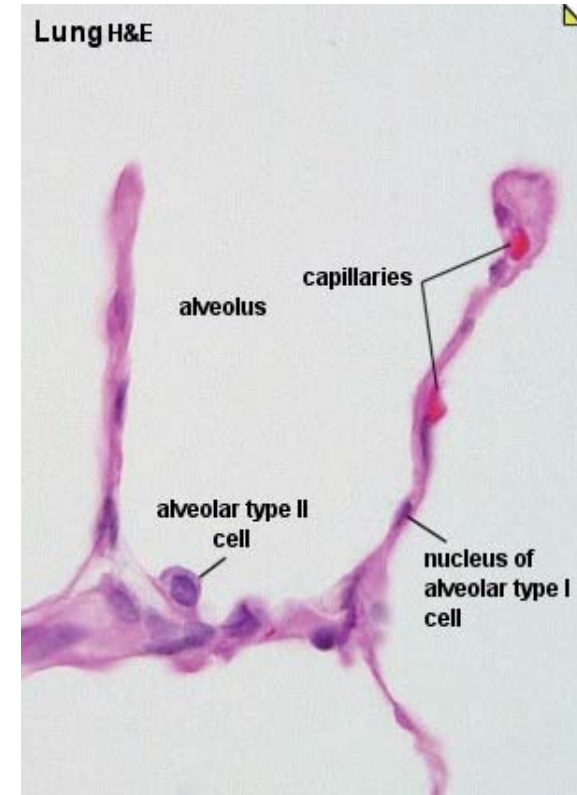
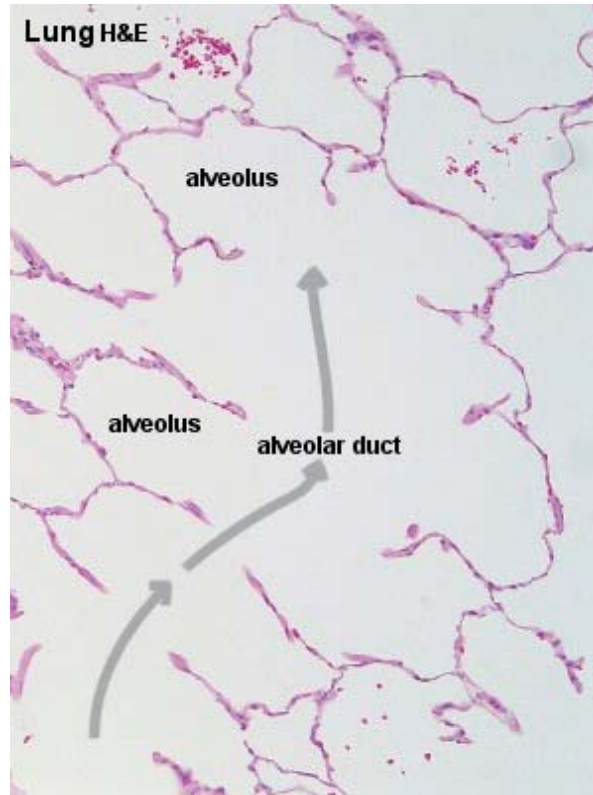
PFLA



Alvéole, unité fonctionnelle de la respiration
Alvéolite, lésion élémentaire de la pneumonie



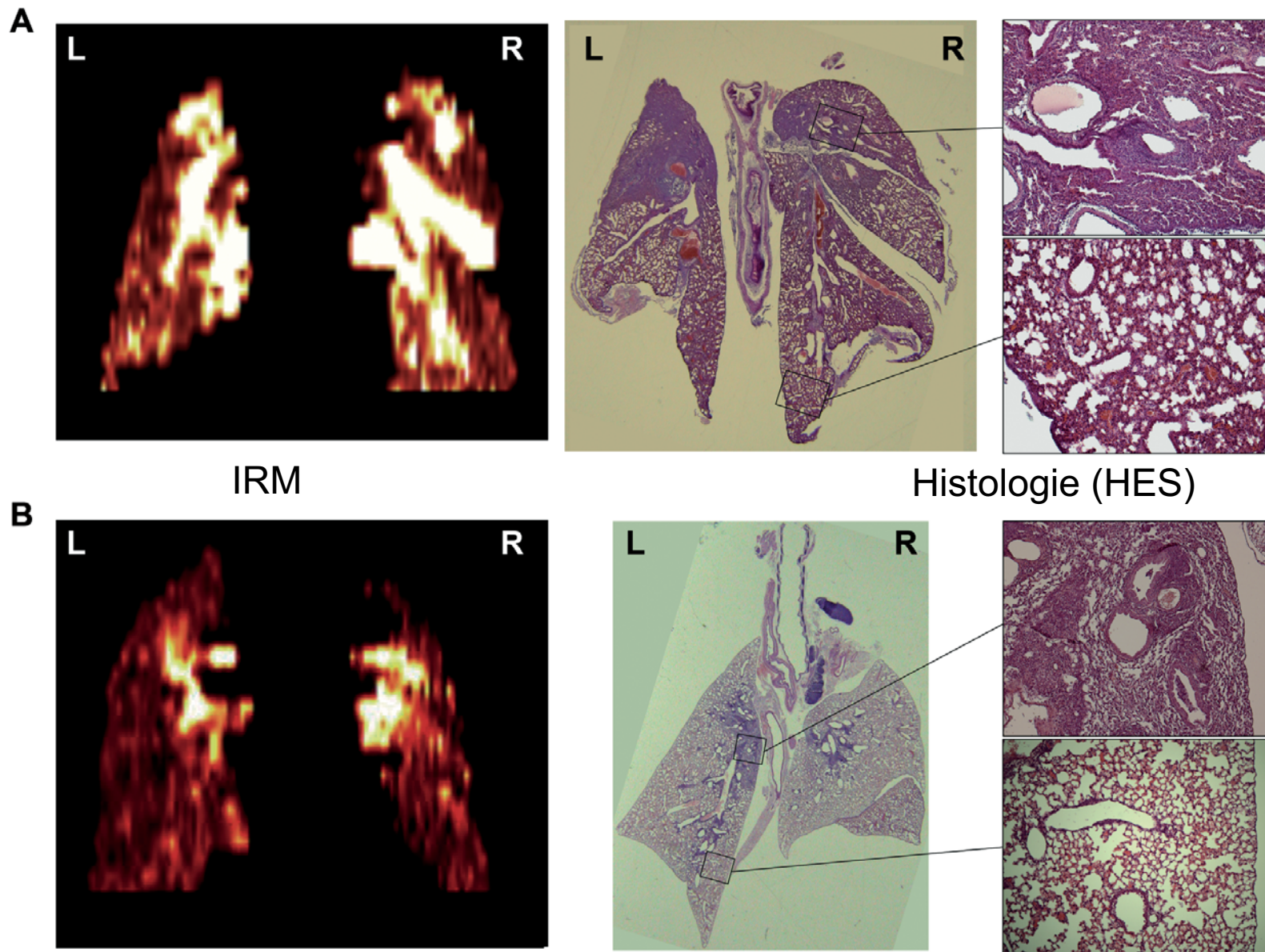
Alvéole pulmonaire



Elastine/
cloison alvéolaire

Pneumonie expérimentale murine, *Klebsiella pneumoniae*

Corrélation radio-histologique



L'alvéole pulmonaire

Les alvéoles sont des sacs aériens poreux très petits.

Tendance innée à s'effondrer du fait de leur forme en bulle et de leur grande courbure. Les **phospholipides / surfactants**, et les pores aident à égaliser les tensions superficielles et empêchent l'effondrement ou collapsus.

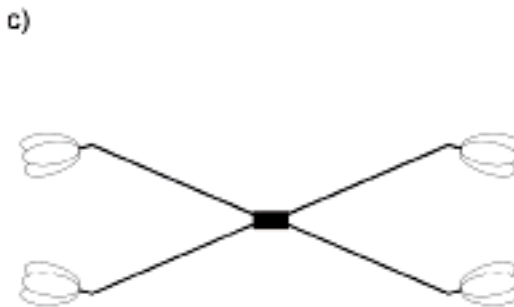
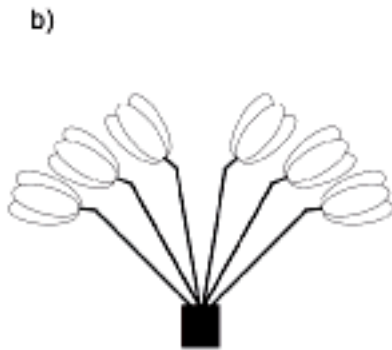
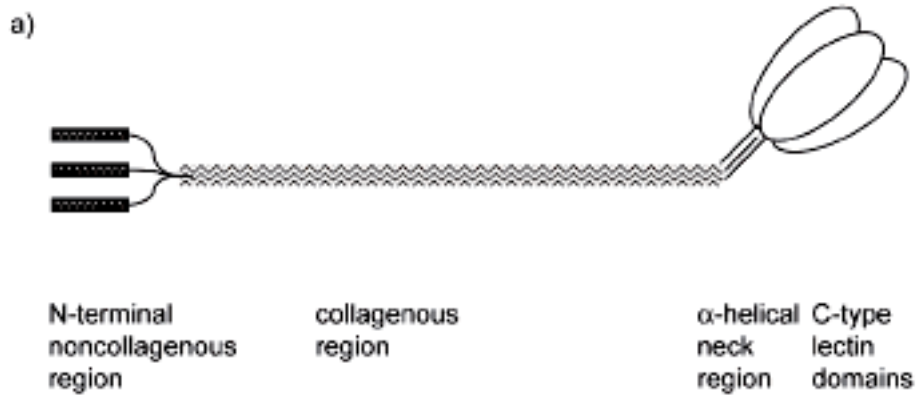
Les parois alvéolaires contiennent des capillaires et un espace interstitiel. Deux types majeurs de cellules alvéolaires dans la paroi :

- Cellules plates: **les pneumocytes membraneux ou pneumocytes de Type I** formant la structure de la paroi alvéolaire, reliés entre eux par des jonctions serrées,
- **Pneumocytes granuleux ou pneumocytes de Type II** qui sécrètent les surfactants qui abaissent la tension de surface et se divisent pour produire le pneumocyte de Type I.

Les alvéoles sont petits avec des parois très minces. Ils ont un rayon de 0,1 mm et une épaisseur de paroi d'environ 0,2 μm .

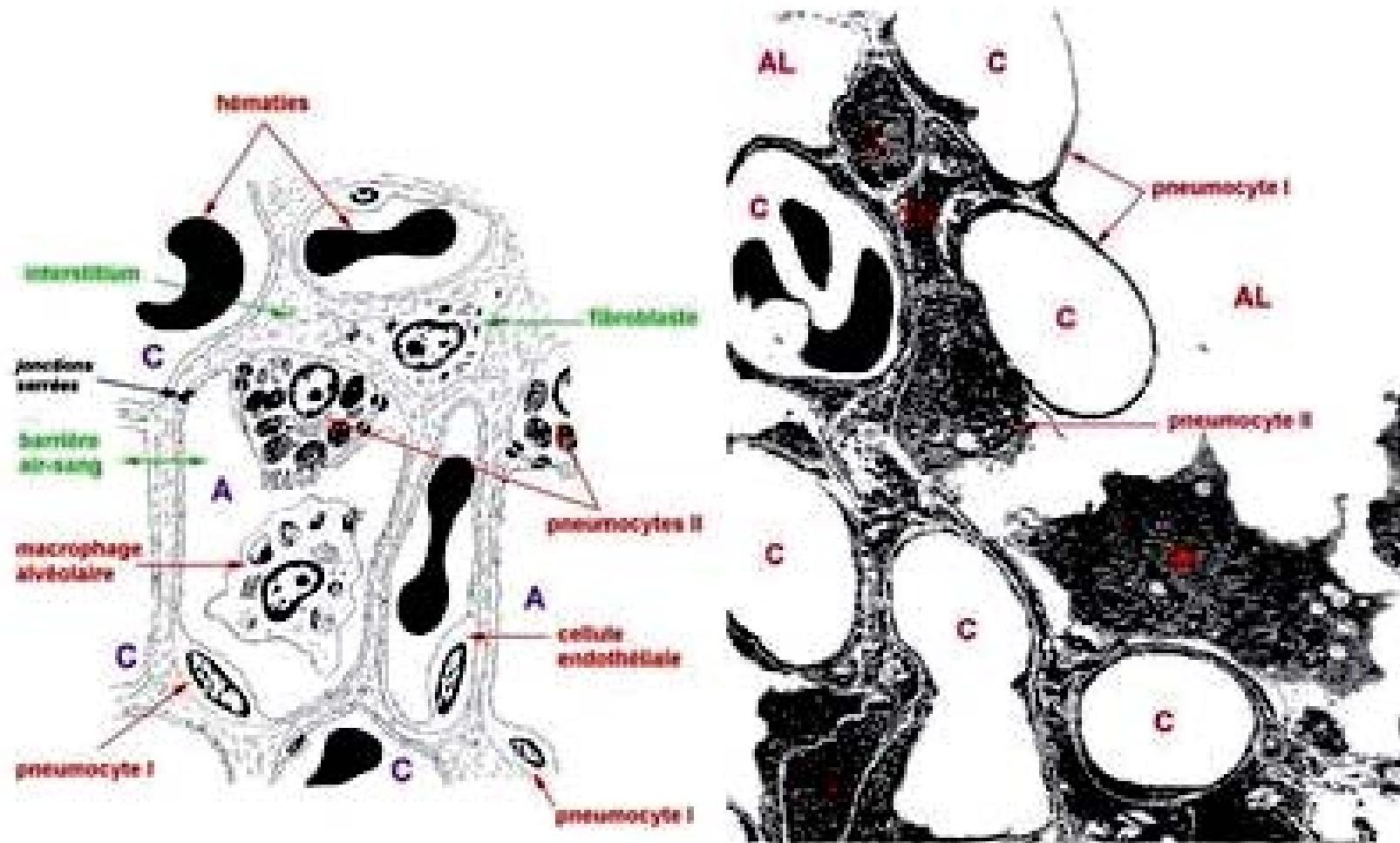
La surface totale des alvéoles est de 210 000 m².

Surfactant / collectines

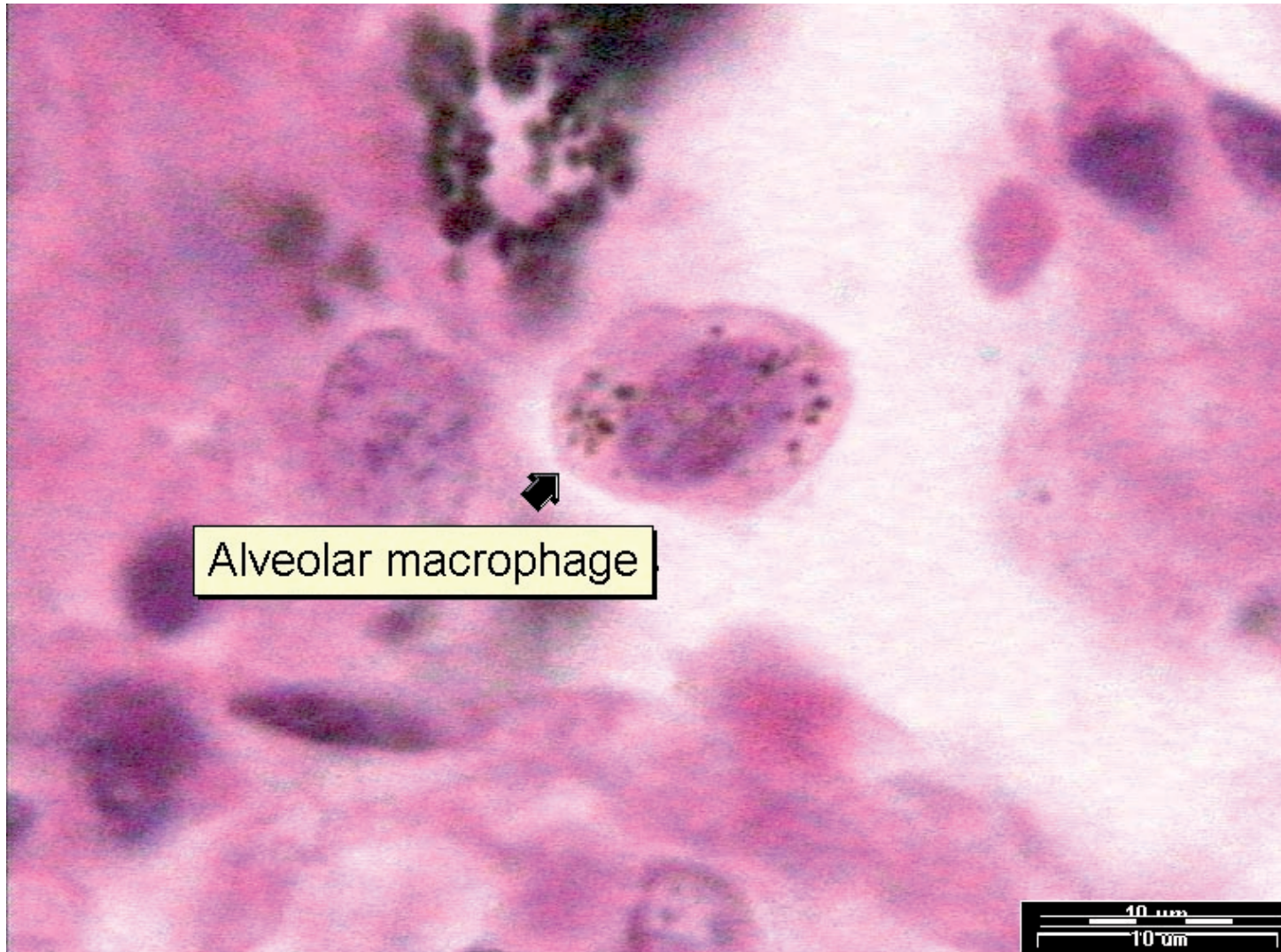


a) Schematic structure of a collectin trimer. b) Structure of SP-A. Six trimers oligomerize and form a structural SP-A unit. c) Structure of SP-D. An oligomer of four trimers. (Modified from Wright 1997).

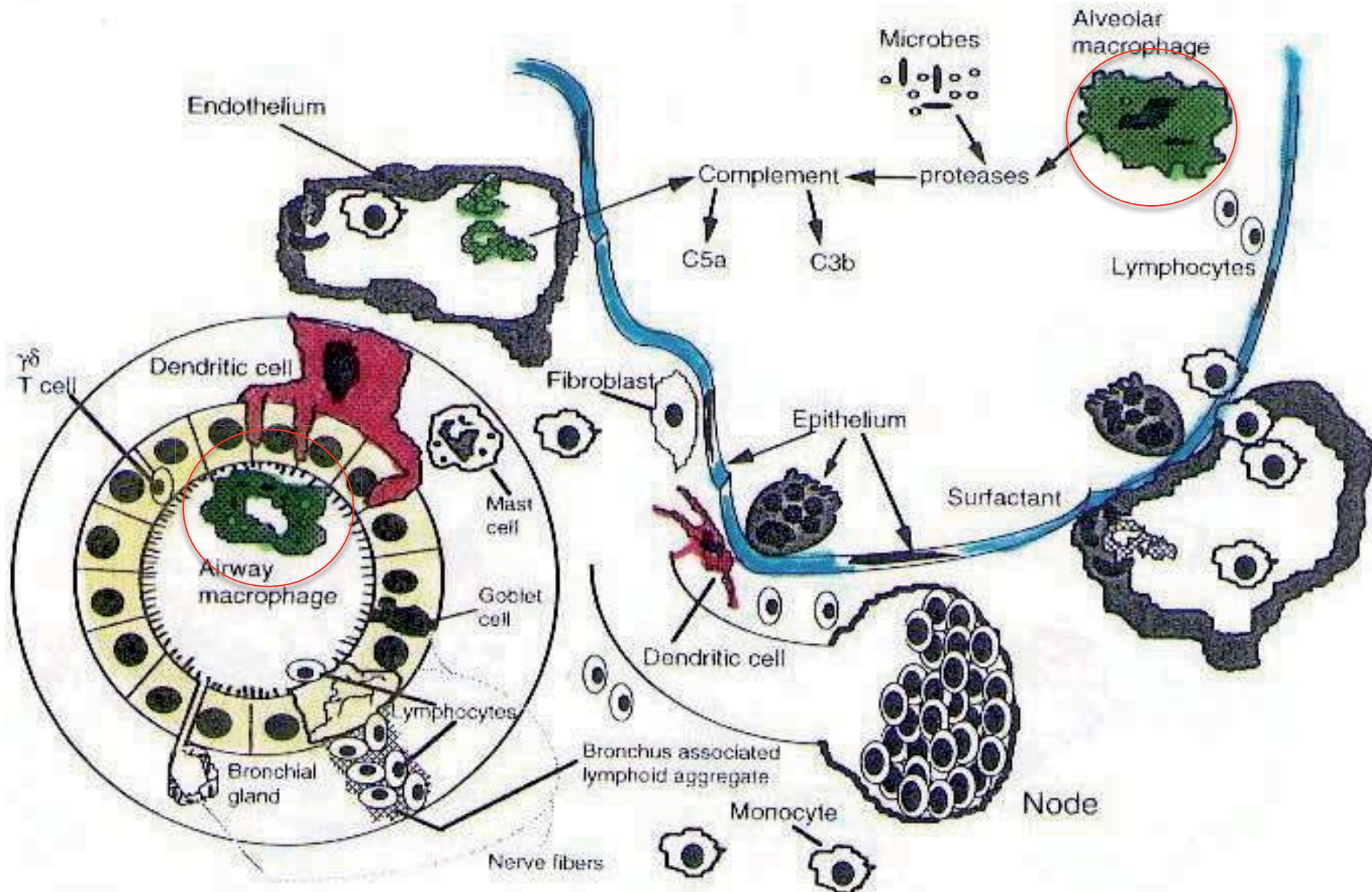
Alvéole pulmonaire



Macrophage alvéolaire

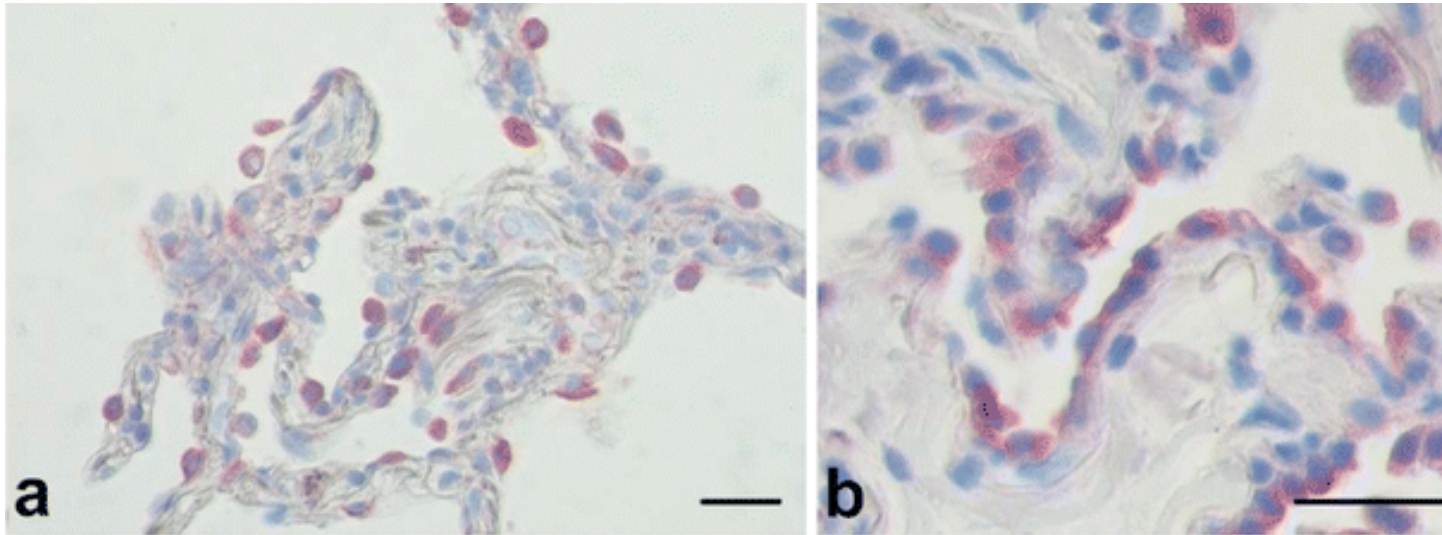


Barrière immunologique de défense broncho-alvéolaire

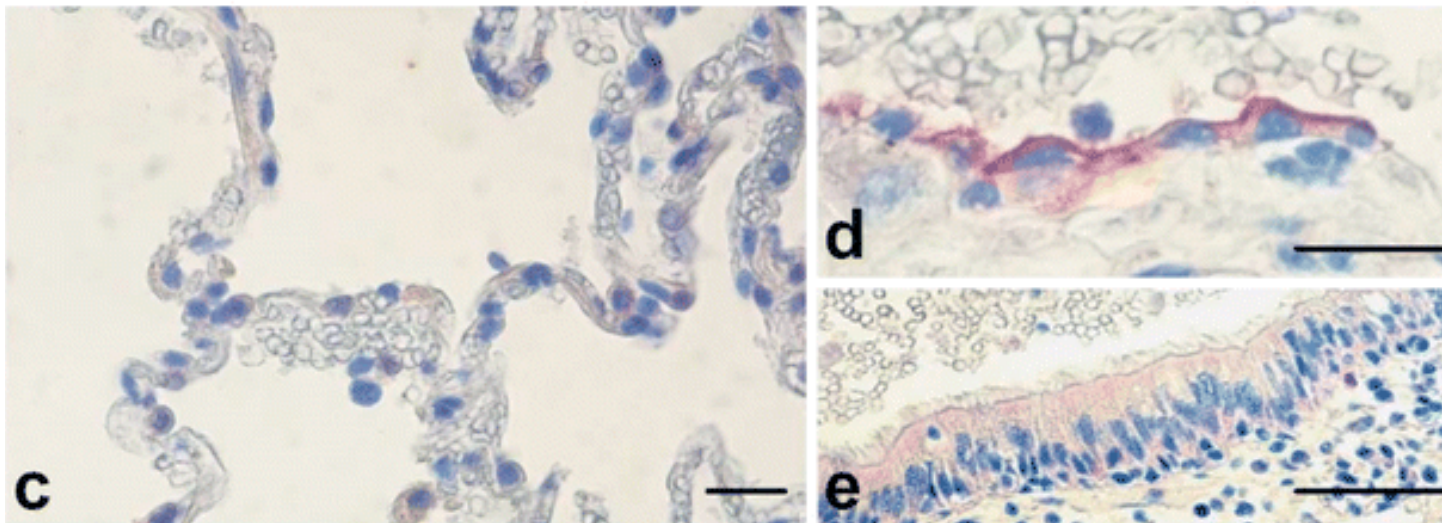


Marquage immunohistochimique d'explants de tissu pulmonaire humain exposé à une souche de H. influenzae non typable

TLR2



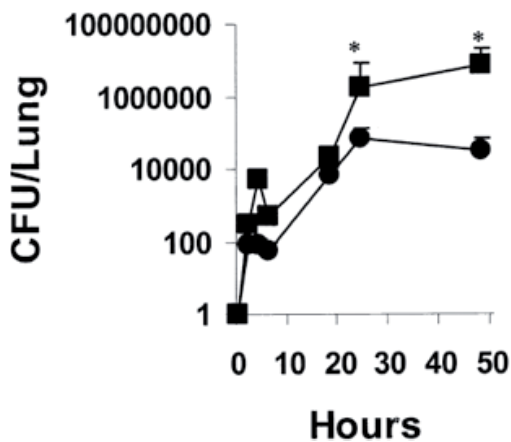
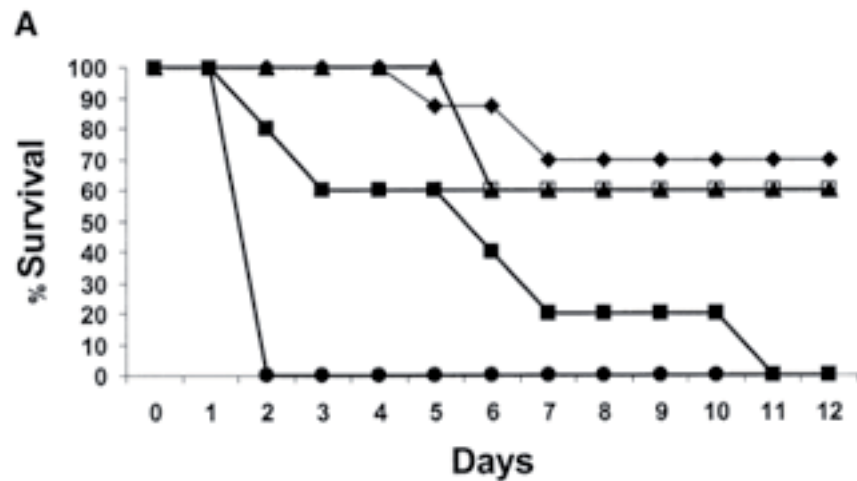
TLR9



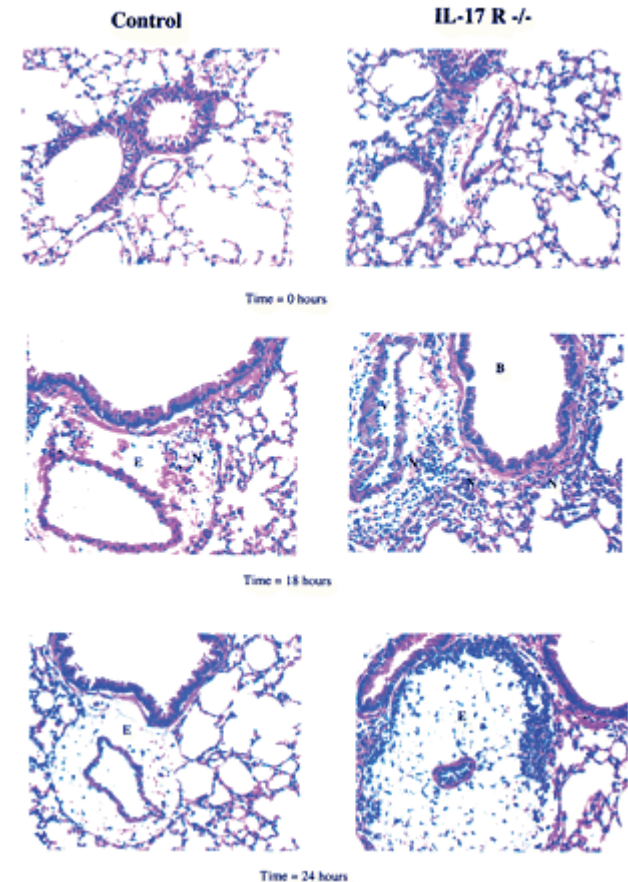
Hippenstiel et coll. 2006.
BMC Resp. Research, 7:97

Immunohistochemical (IHC) staining of TLR2 in human lung tissue before (a) and after (b) in vitro infection with nontypeable H. influenzae. IHC of TLR9 in human lung tissue before (c) and after (d, AEC; and e bronchial epithelial cells) in vitro infection with nontypeable H. influenzae (scale bar 50µm)

Survie réduite des souris déficientes en signalisation par l'IL-17 après infection nasale par *K. pneumoniae*.



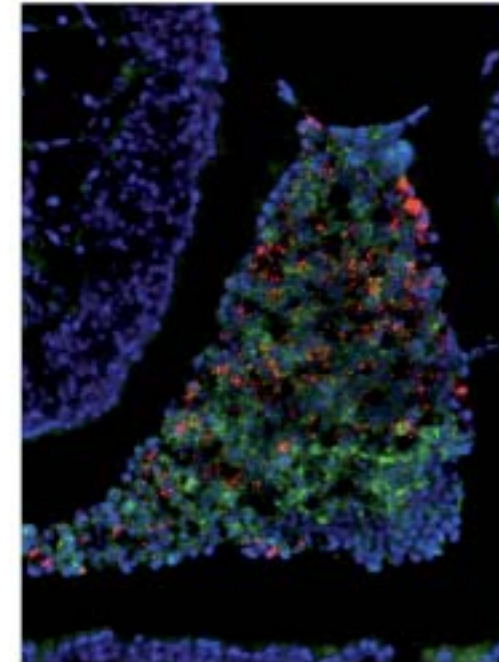
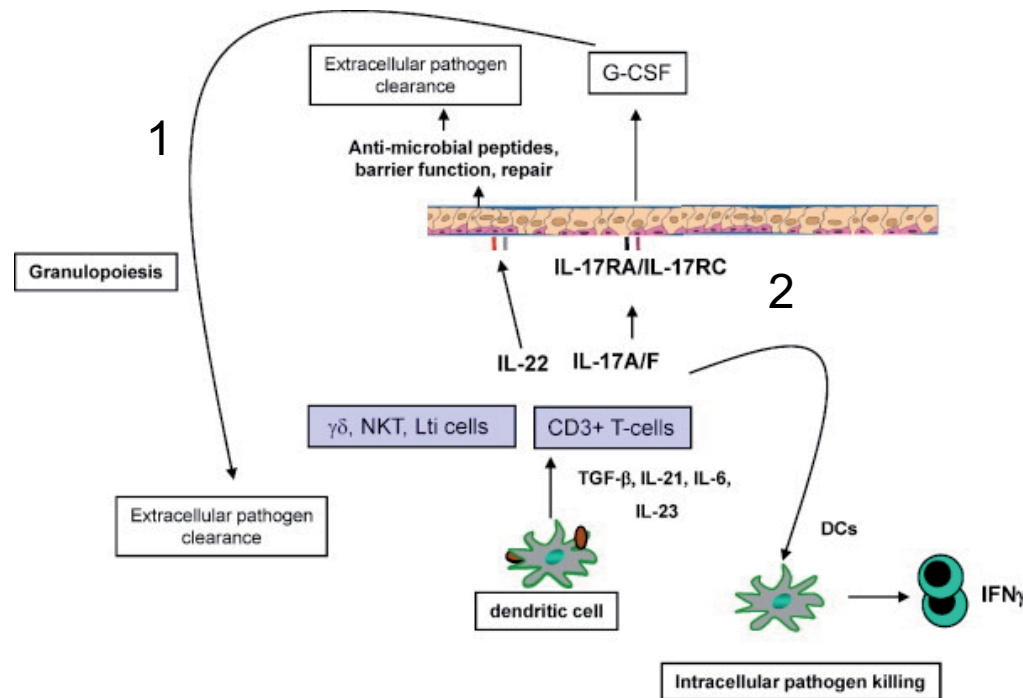
Courbes de croissance de *K. pneumoniae* dans les poumons de souris infectées + histologie



Group of Jay K Kolls

Ye P et coll. 2001. Requirement of Interleukin 17 Receptor Signaling for Lung Cxc Chemokine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Expression, Neutrophil Recruitment, and Host Defense. *J. Exp. Med.*, 194:4519-4528.

Contrôle de la colonisation naso-pharyngée par *S. pneumoniae*, Réponse à l'invasion parenchymateuse pulmonaire: rôle d'IL-17



■ *S. pneumoniae*
■ PNN (anti -Ly6G)

1 – PNN en association avec la production d'anticorps anti-capsule (opsonophagocytose)

2 – PNN en association avec une réponse non spécifique du PS capsulaire, dépendante des cellules T CD4+, partiellement dépendante des anticorps (Lu YJ et coll. 2008. PLoS Pathogens, 4:e1000159)

Biopsie du cavum de souris 48 h après colonisation par *S. pneumoniae* (sérotypage 4) Weiser JN. 2010. J.Mol.Med., 98:97-102

Les principaux facteurs de virulence de *S. pneumoniae* sont adaptés aux conditions de défense établies dans l'alvéole

La capsule polysaccharidique (90 sérotypes) qui inhibe la phagocytose et l'activation du complément.

La pneumolysine, une hémolysine cholestérol dépendante qui cause la lyse des cellules de l'hôte et active le complément

Le peroxyde d'hydrogène qui cause des lésions cellulaires

Les pili qui contribuent à la colonisation du haut appareil respiratoire et induisent la synthèse de TNF

La paroi de *S. pneumoniae* contient des acides teichoïques riches en choline servant de système d'ancrage pour plusieurs protéines nécessaires à la mise en place de complexes moléculaires essentiels à la physiologie et à la physiopathologie de la bactérie:

- Division de la paroi bactérienne
- Sécrétion de la pneumolysine
- Adhésion aux surfaces cellulaires

Prof. Arturo Zychlinsky
Max Planck Institut für Infektionsbiologie,
Berlin
Polynucléaires neutrophiles, du nouveau
sur le NET