

# Coopération virus – autres agents infectieux

**Florent Valour**

Service des maladies infectieuses et tropicales - Hospices Civils de Lyon  
INSERM U1111 – Centre international de recherche en infectiologie (CIRI)  
Université Claude Bernard Lyon 1  
[florent.valour@chu-lyon.fr](mailto:florent.valour@chu-lyon.fr)



Hospices Civils de Lyon



Centre  
International  
de Recherches  
en Infectiologie

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Valour Florent

**Titre :** Coopération virus - autres agents infectieux

- |  |   |   |
|--|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents<br><i>Sanofi</i>  | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON            |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès<br><i>Sanofi-Pasteur, Pfizer, Astellas, Amgen, Gilead, MSD, Viiv</i> | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON            |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique   | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

# Que s'est-il passé à Camp Funston, KS, 1918 ?

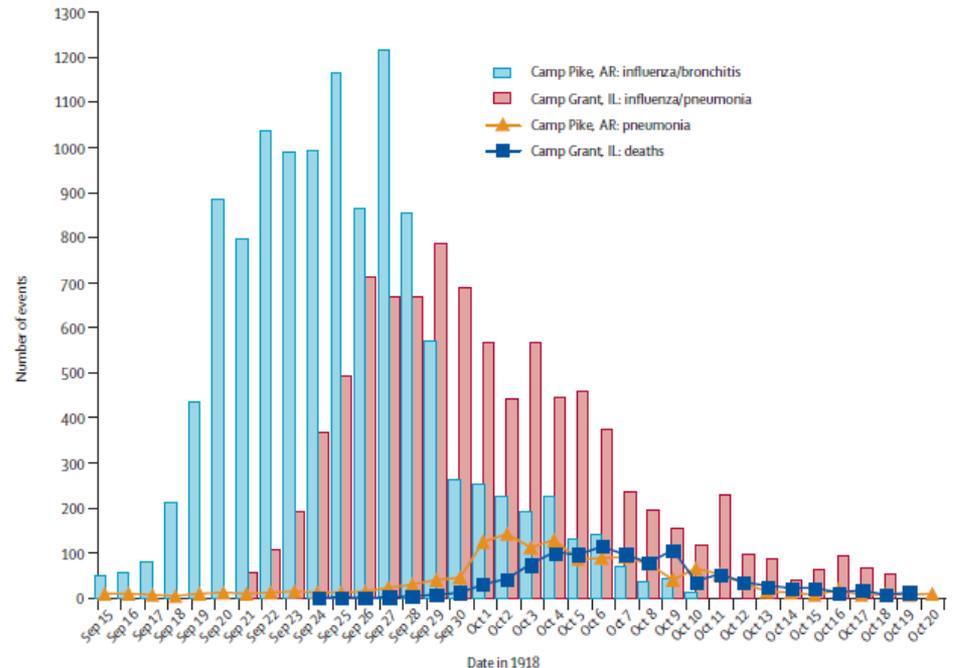


1100 grippes hospitalisées

22% pneumopathie

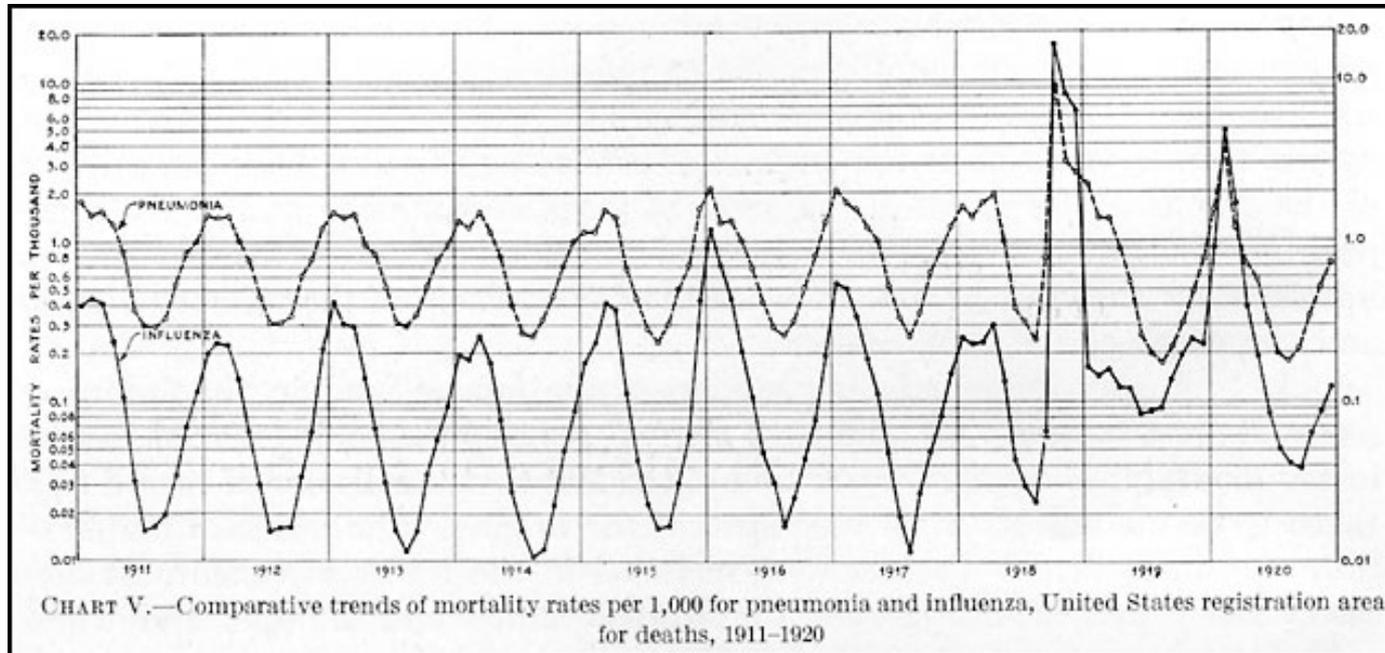
20% de décès

« *The greatest incidence of pneumonia affecting troops in this camp occurred ... coincident and immediately following the outburst of influenza, the maximum of pneumonia being five days after the maximum of influenza.* »



# Rationnel épidémiologique

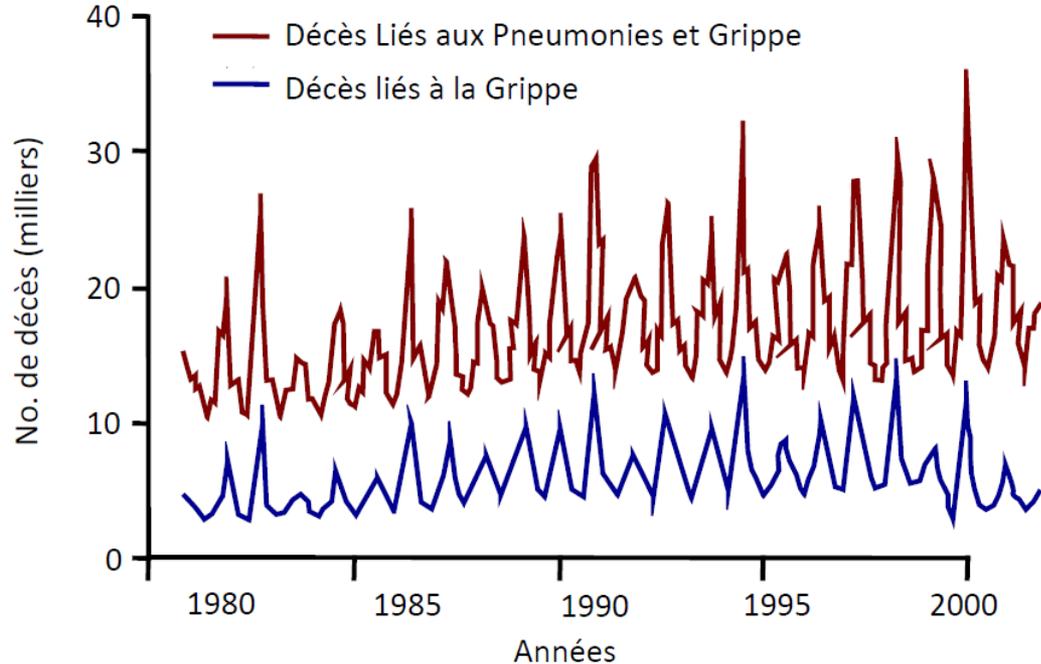
- PAC et exacerbations de BPCO : co-détection jusqu'à 27% des cas documentés
- Grippe et pneumonie : épidémiologie parallèle



# Rationnel épidémiologique

- PAC et exacerbations de BPCO : co-détection jusqu'à 27% des cas documentés
- Grippe et pneumonie : épidémiologie parallèle

Données 1979–2001 (USA)



INFECTION VIRALE



Altération de la barrière épithéliale  
Adhésion et invasion bactériennes facilitées  
Altération des défenses immunitaires



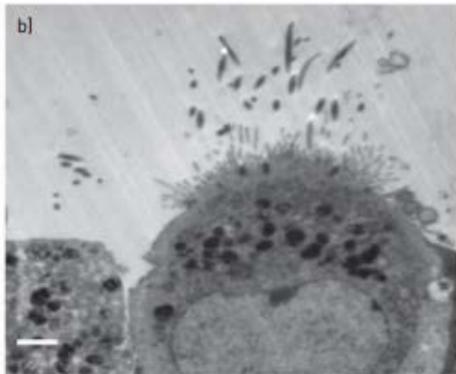
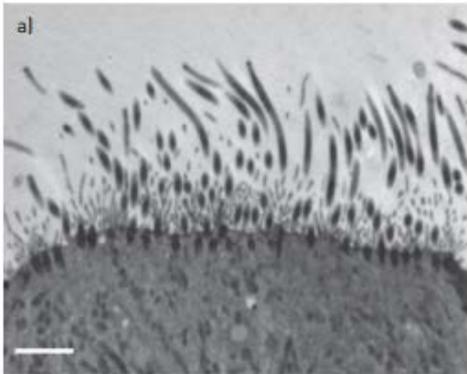
INFECTION BACTERIENNE

# Altération de barrière

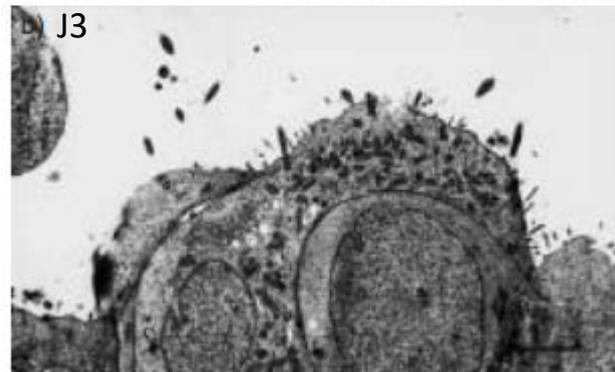
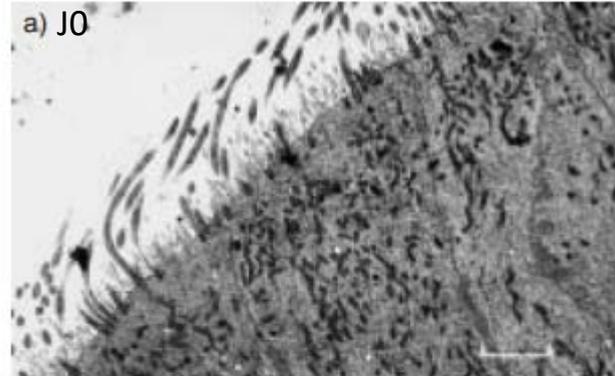
## Altération de la clairance mucociliaire +++

- Augmentation de la sécrétion de mucus et obstruction
- Réduction du nombre de cellules ciliées
- Réduction de la fréquence et de la coordination des battements

VRS



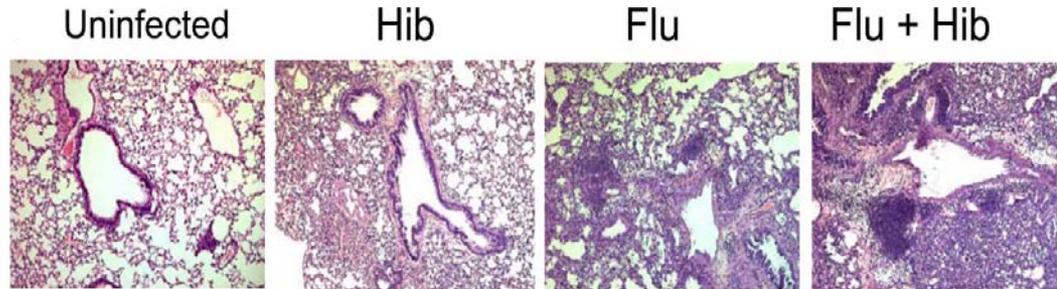
Coronavirus



# Adhésion et invasion bactériennes

## Lésions épithéliales viro-induites : sites d'adhésion bactérienne

- Charge bactérienne augmentée
- Concentration bactérienne dans les zones d'épithélium « décapées » par le virus



*The American Journal of Pathology*, Vol. 176, No. 2, February 2010  
Copyright © American Society for Investigative Pathology  
DOI: 10.2353/ajpath.2010.090596

## A Mouse Model of Lethal Synergism Between Influenza Virus and *Haemophilus influenzae*

Lian Ni Lee,\* Peter Dias,\* Dongun Han,\*  
Sorah Yoon,\* Ashley Shea,\* Vladislav Zakharov,†  
David Parham,† and Sally R. Sarawar\*

*From Viral Immunology,\* Torrey Pines Institute for Molecular Studies, San Diego, California; and the Department of Pathology,† University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma*

## EFFECT OF THE LESION DUE TO INFLUENZA VIRUS ON THE RESISTANCE OF MICE TO INHALED PNEUMOCOCCI\*†

BY CARL G. HARFORD, M.D., VIRGINIA LEIDLER, AND MARY HARA

WITH THE TECHNICAL ASSISTANCE OF ALICE HAMLIN

(From the Department of Medicine and the Oscar Johnson Institute for Medical Research, Washington University School of Medicine, St. Louis)

PLATE 4

(Received for publication, October 4, 1948)

## THE INFLUENCE OF INFLUENZA VIRUS INFECTION ON EXOGENOUS STAPHYLOCOCCAL AND ENDOGENOUS MURINE BACTERIAL INFECTION OF THE BRONCHOPULMONARY TISSUES OF MICE\*

BY THOMAS F. SELLERS, Jr.,† M.D., JEROME SCHULMAN, M.D., CLAUDE BOUVIER,§ M.D., ROBERT McCUNE, M.D., AND EDWIN D. KILBOURNE, M.D.

(From the Department of Public Health, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York)

PLATES 28 AND 29

(Received for publication, March 30, 1961)

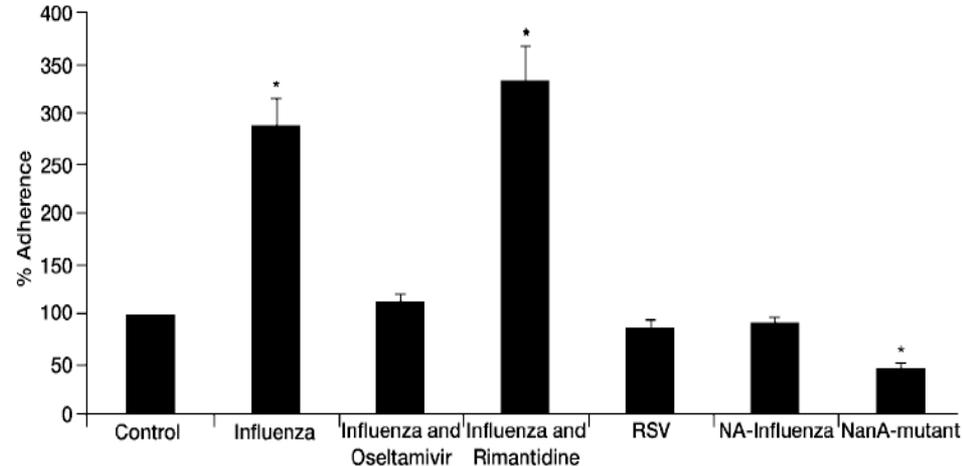
# Adhésion et invasion bactériennes

## Exposition des récepteurs bactériens

### 1. *Activité de la neuraminidase*

Clivage des résidus salicylés terminaux  
des récepteurs cellulaires  
Exposition des sites de fixation bactériens  
(notamment pneumococciques)

Prévention par les InhNA



# Adhésion et invasion bactériennes

## Exposition des récepteurs bactériens

### 2. *Up-régulation de l'expression des récepteurs liés à l'inflammation*

#### Platelet activating factor receptor (PAF-R)

- Up-régulé par les cytokines proinflammatoires
- Passage hémato-méningé du pneumocoque
- Rôle pulmonaire moins connu
- Induction démontrée pour virus influenza et parainfluenzae, VRS, rhinovirus
- Récepteur pour le pneumocoque et *H. influenzae*

Intégrine  $\alpha 5\beta 1$  : *S. aureus* ou *P. aeruginosa*

# Adhésion et invasion bactériennes

## Exposition des récepteurs bactériens

### 3. *Fibrine et fibrinogène issus de la réponse inflammatoire*

Infection virale → Réponse inflammatoire → TGF- $\beta$  → Réparation tissulaire  
→ Fibronectine, fibrinogène ... → Adhésion *S. pneumoniae*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*

NA virales → activation de formes « latentes » de TGF- $\beta$

# Adhésion et invasion bactériennes

## Exposition des récepteurs bactériens

### 4. Récepteurs viraux exprimés à la surface épithéliale

- Protéine d'attachement G du VRS : *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*  
Liaison pneumocoque / VRS → augmentation virulence (pneumolysine)
- Héماغlutinine et streptocoque du groupe A

# Altération de la réponse immunitaire

« Sidération » immunité locale  
(rétrocontrôles post-viraux)

↓ Réponse TLR

↓ Réponse NK et macrophages



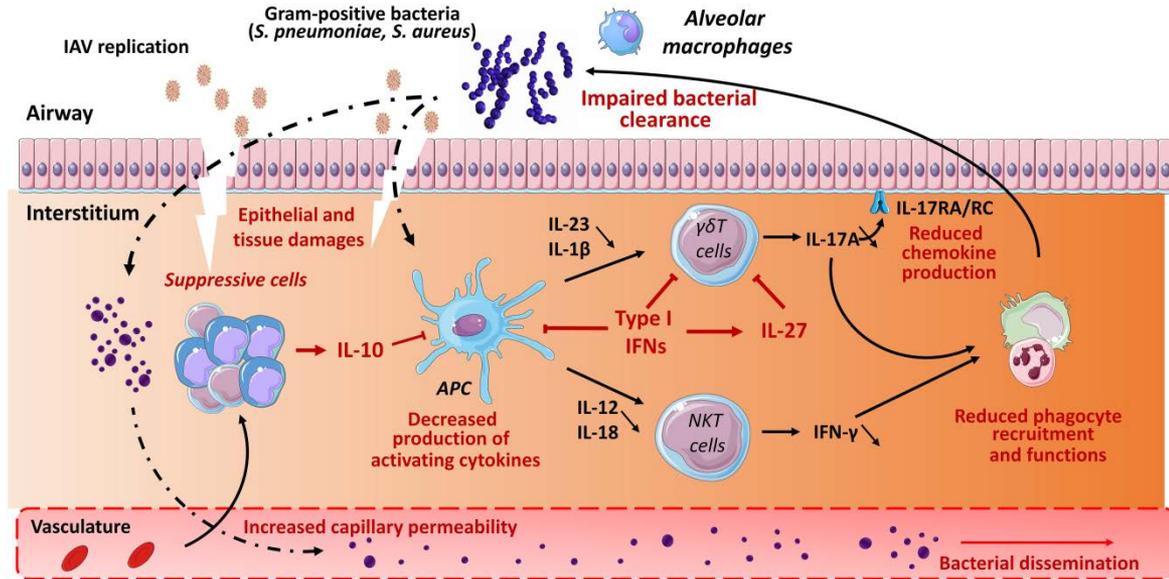
↓ Sécrétion cytokines activatrices



↓ Recrutement et fonction  
phagocytaire PNN et macrophages



↓ **CLAIRANCE BACTERIENNE**  
et fonction phagocytaire  
des PNN et macrophages



Influenza, VRS, rhinovirus

# Une association à double sens ...

## Rôle des neuraminidases pneumococquiques

Restauration des capacités répliquatives de virus exposés aux InhNA

## Rôle des protéases de *S. aureus*

Clivage des HA virales en forme active

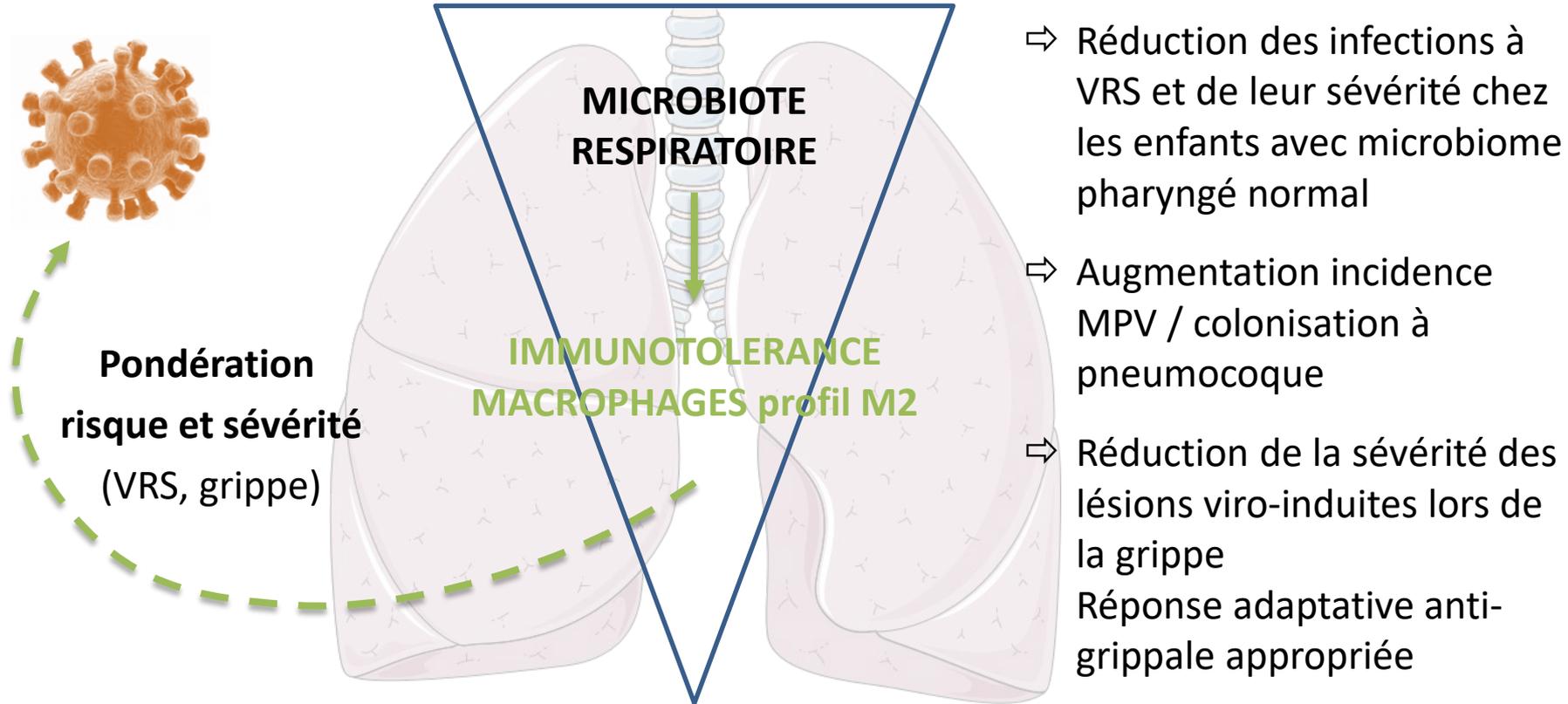
## Role of *Staphylococcus* protease in the development of influenza pneumonia

**M. Tashiro\***, **P. Ciborowski†**, **H.-D. Klenk\***,  
**G. Pulverer†** & **R. Rott\***

\* Institut für Virologie, Justus-Liebig-Universität Giessen,  
6300 Giessen, FRG

† Institut für Hygiene, Universität Köln, 5000 Köln, FRG

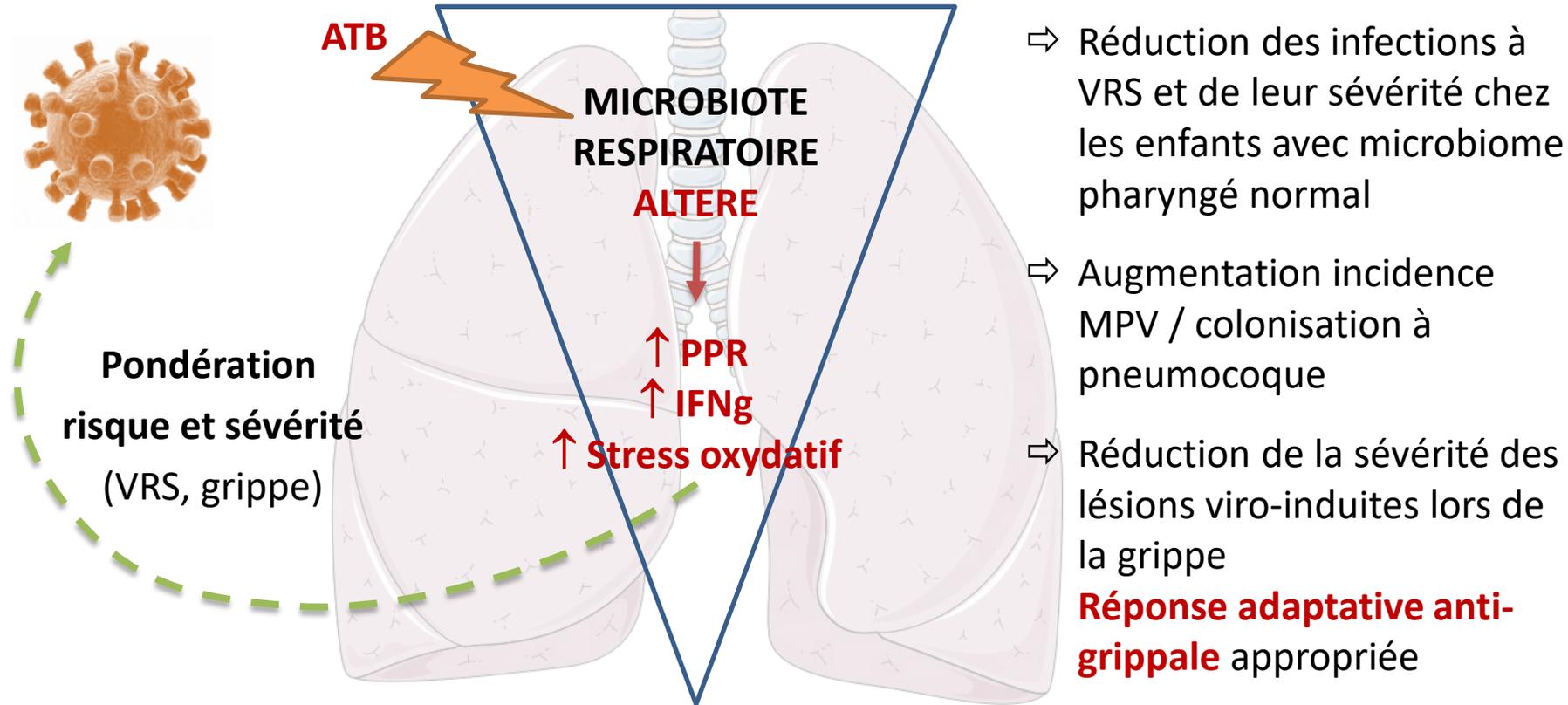
# Rôles du microenvironnement



Wang, *Laryngoscope* 2013 – Ichinohe, *Proc Natl Acad Sci* 2011

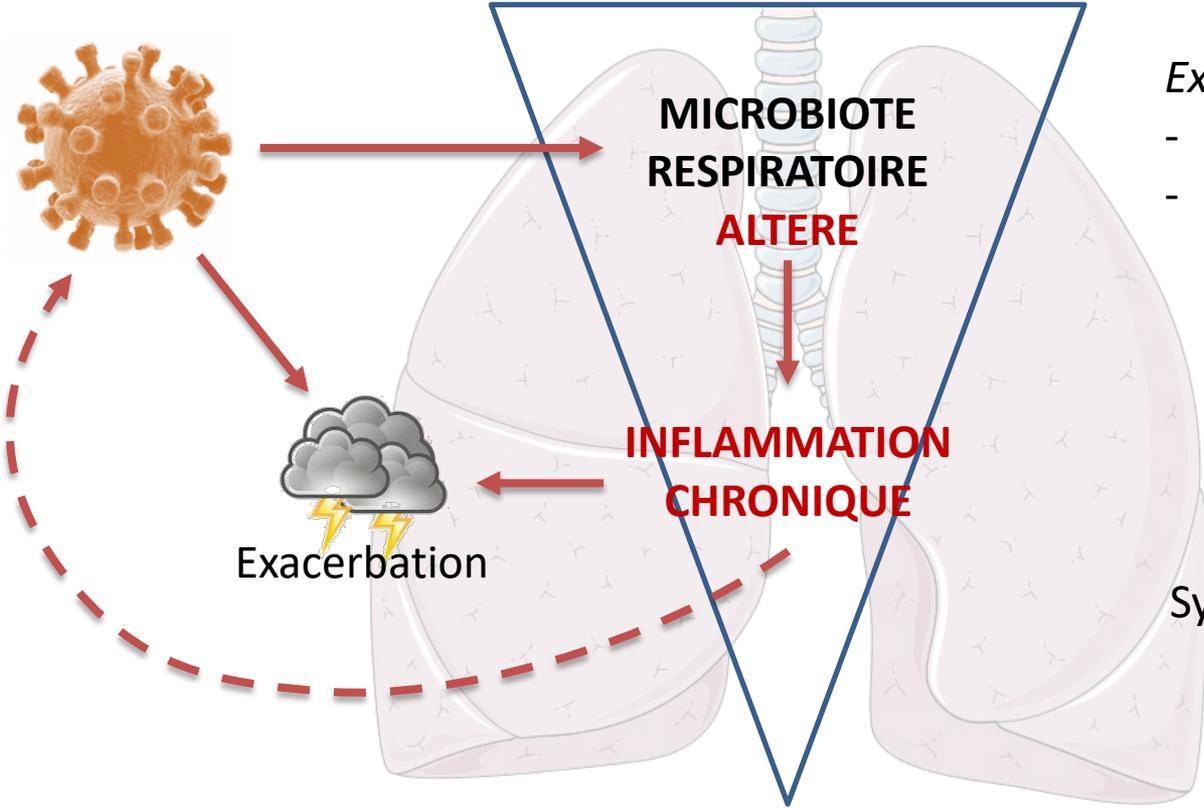
De Steenhuijsen Piters, *Am J Respir Crit Care Med* 2016 - Suarez-Arrabal et al, *J Infect* 2015 – Verkaik, *CMI* 2011

# Rôles du microenvironnement



Wang, Laryngoscope 2013 – Ichinohe, Proc Natl Acad Sci 2011  
De Steenhuijsen Piters, Am J Respir Crit Care Med 2016 - Suarez-Arrabal et al, J Infect 2015 – Verkaik, CMI 2011

# Rôles du microenvironnement



Ex : BPCO, mucoviscidose ...

- Baisse de la diversité
- Augmentation des pathogènes

Ex : *H. influenzae*  
(25% des BPCO stables)

↓  
↑ récepteurs rhinovirus  
Synergie VRS / orage cytokines

# Conclusions

Infection virale

Altération de barrière

Altération de la clairance mucociliaire

Adhésion et invasion bactérienne

Exposition des récepteurs bactériens  
directe ou liée à l'inflammation

Altération de la réponse immunitaire

Sidération post-virale  
Altération de la phagocytose

**Infections bactériennes  
facilitées  
et plus sévères**

