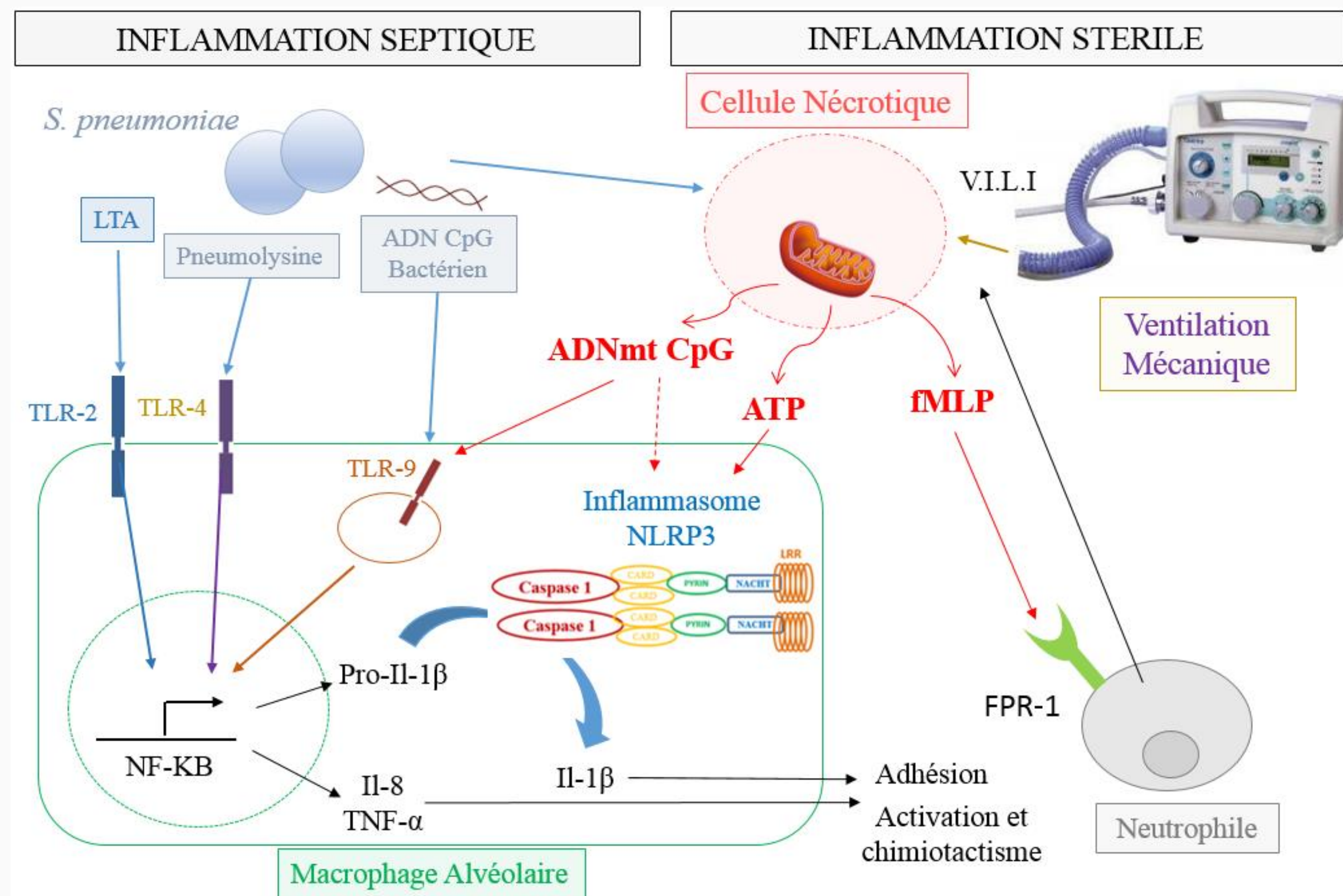


(1) U.M.R. 1347 pôle MERS- INRA, DIJON, France – (2) Service de maladies infectieuses- Hôpital le Bocage, DIJON, France - (3) Intensive Care Laboratory- University Hospitals of Geneva & Faculty of Medicine, GENEVA, Switzerland - (4) Intensive Care Laboratory- University Hospitals of Geneva & Faculty of Medicine, GENEVA, Switzerland - (5) Service de réanimation médicale- Hôpital le Bocage, DIJON, France.

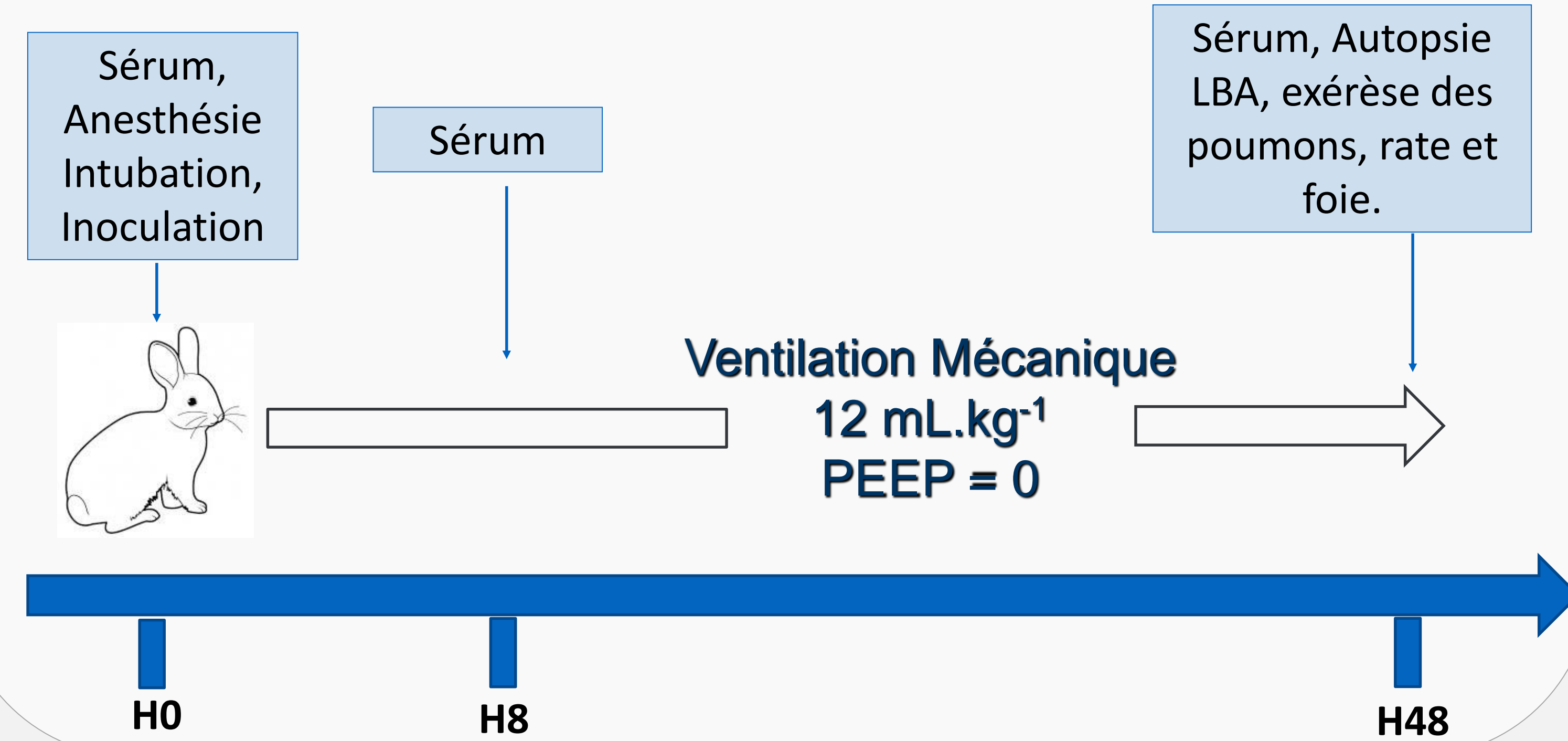
Objectifs

La ventilation mécanique (VM) est associée à une surmortalité et un état d'hyperinflammation au cours de la pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae* (S.p.). Les alarmines mitochondriales sont des molécules libérées au cours de la lyse cellulaire, entraînant une inflammation stérile. Nous souhaitons évaluer le rôle des alarmines mitochondriales dans la physiopathologie de la pneumopathie à pneumocoque chez le lapin soumis ou non à la VM.



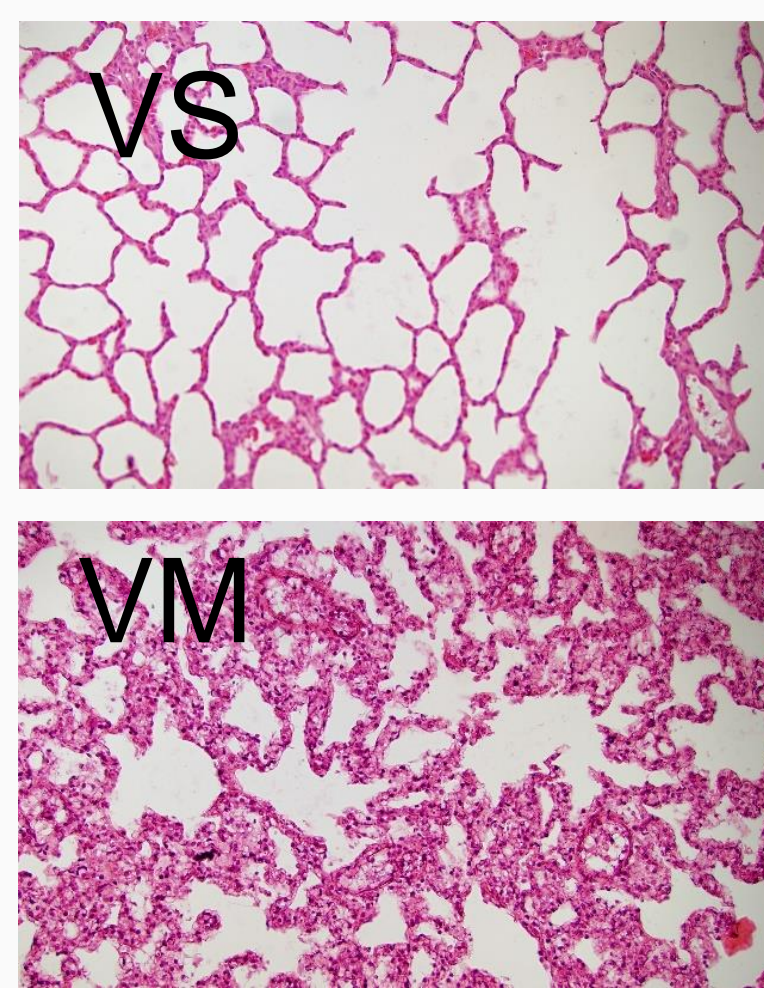
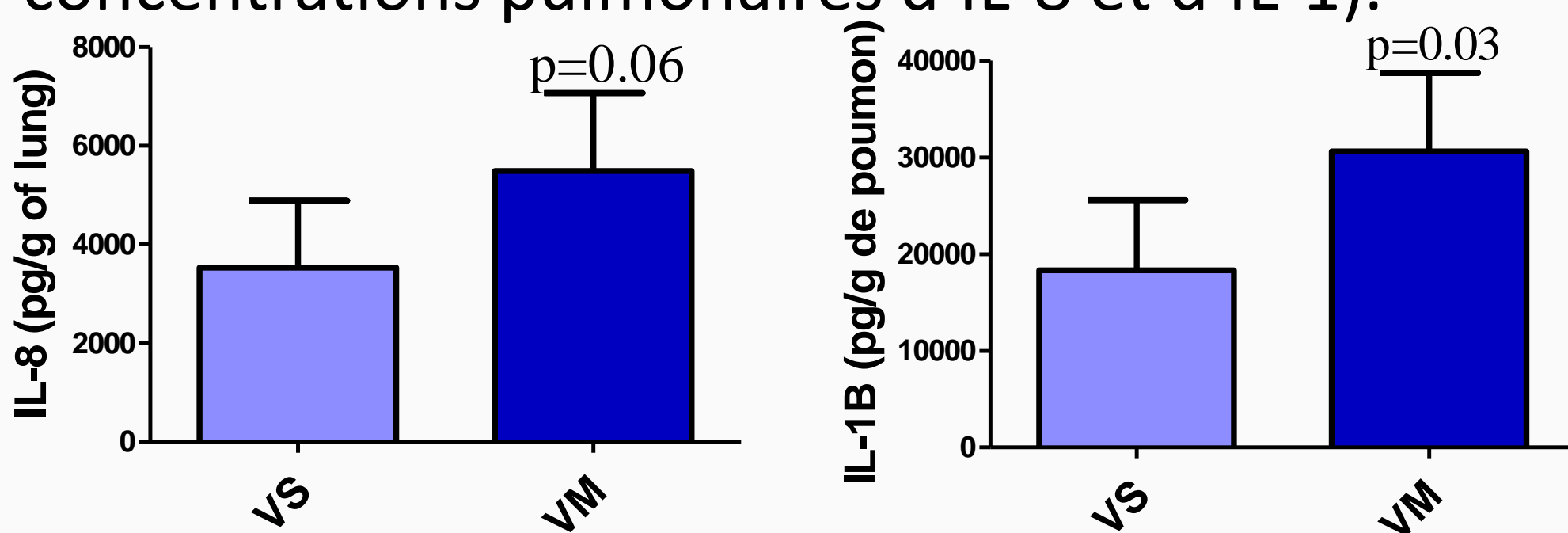
Méthodes

Des lapins étaient soumis à une VM de 48 heures ou gardés en ventilation spontanée (VS). Une pneumopathie était obtenue par instillation endobronchique de S.p.. Les lapins non infectés VS et VM étaient utilisés comme contrôle (n=5 par groupe). A 48 heures, ou plus tôt en cas de décès, la charge bactérienne, le niveau de cytokines inflammatoires, et d'alarmines mitochondriales (adenosine triphosphate (ATP), ADN mitochondrial (ADNmt) (cytochrome B, C et NADH-I)) étaient mesurés dans le poumon (ou LBA) et les sérums.

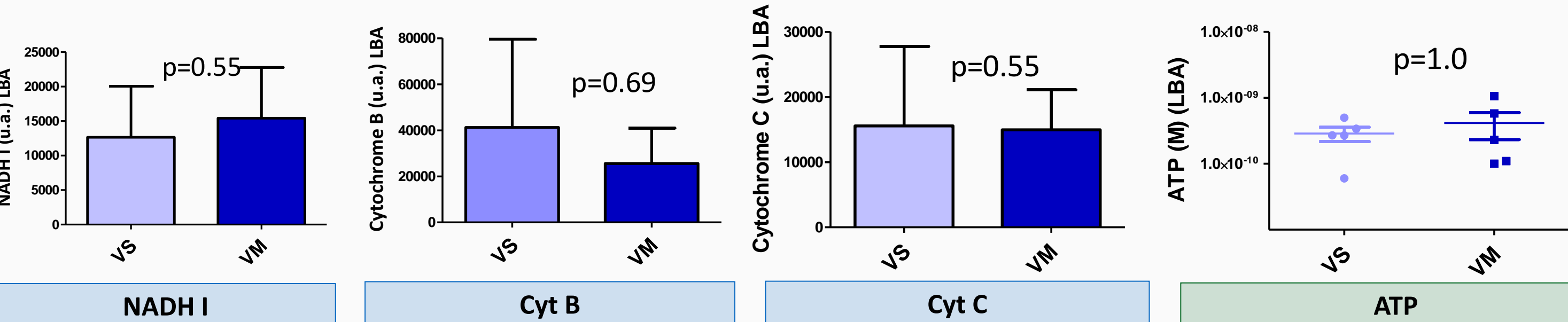


Résultats

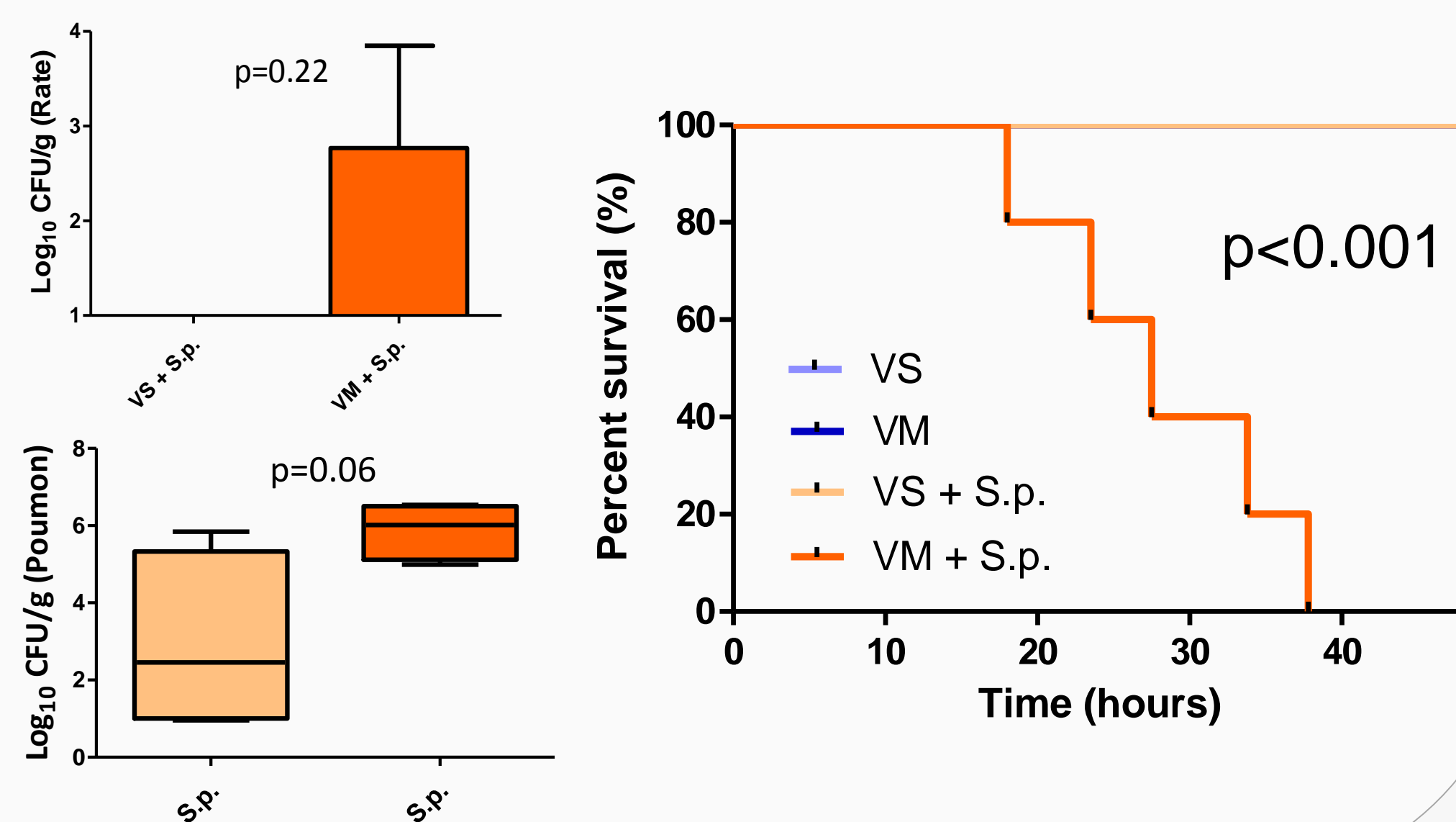
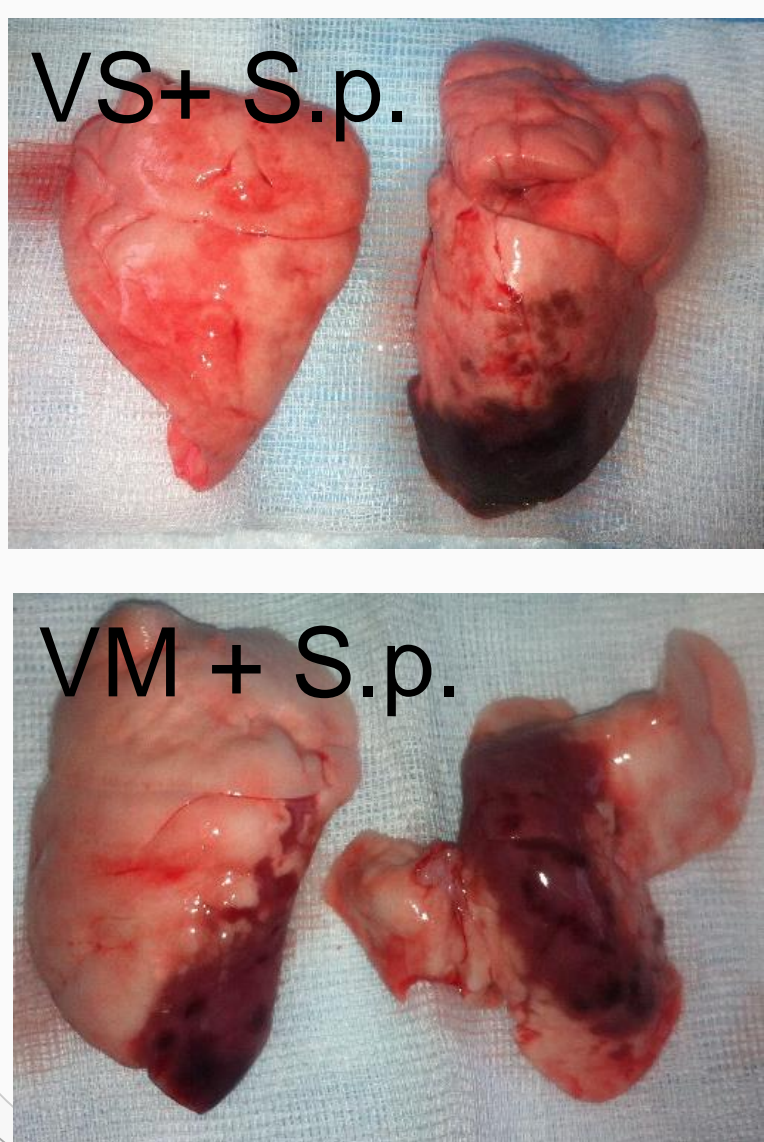
1) La VM seule entraînait des dégâts et une inflammation pulmonaire (augmentation des concentrations pulmonaires d'IL-8 et d'IL-1).



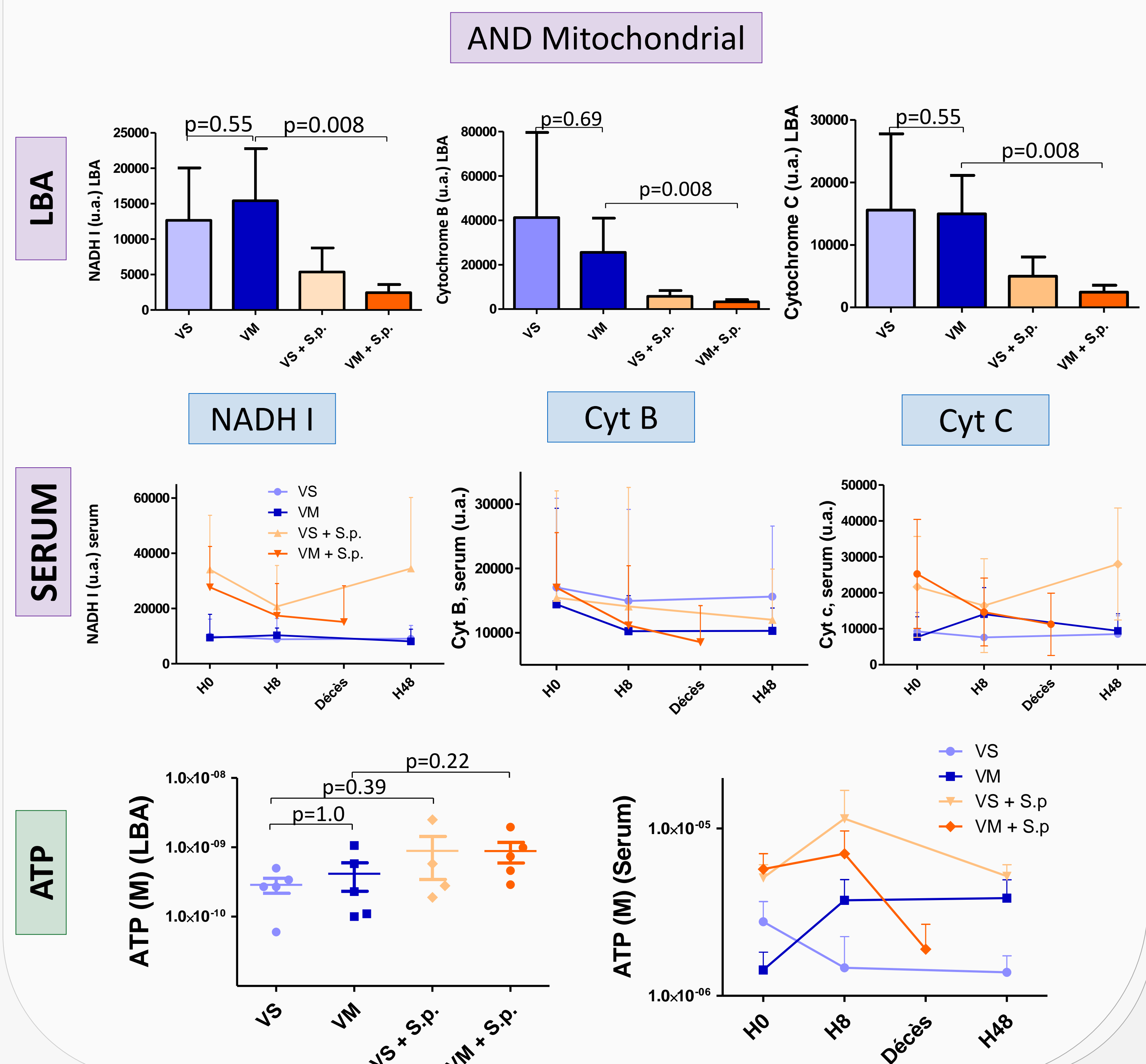
2) Cependant, les niveaux d'ATP et d'ADNmt mesurés dans les LBA n'étaient pas différents entre les lapins en VM et ceux en VS.



3) En comparaison aux animaux infectés en respiration spontanée, les animaux en VM développaient des pneumopathies multifocales, avec une surmortalité, des concentrations bactériennes plus élevées, davantage de bactériémies, ainsi qu'une plus grande libération d'IL-8.



4) De façon surprenante, les taux d'ADNmt étaient significativement diminués dans les LBA des lapins infectés. Les concentrations sériques d'ADNmt diminuait de façon constante et jusqu'au décès chez les lapins infectés en VM, alors que le taux diminuait à 8 heures avant de réaugmenter chez les lapins infectés en respiration spontanée. Les niveaux d'ATP n'étaient pas significativement augmentés dans les LBA des lapins infectés par S.p..



Conclusion

La VM augmentait la sévérité de la pneumopathie à S.p., en limitant la clairance bactérienne et en produisant un surcroît d'inflammation (en particulier par une libération d'IL-1β). Le rôle des alarmines mitochondriales (ATP et ADNmt) reste incertain, puisque des **taux identiques étaient mesurés chez les animaux en VS et VM**. Cependant, nous ne pouvons exclure une libération précoce et transitoire de ces signaux pro-inflammatoires qui permettent la maturation de l'IL-1β. Par ailleurs, S.p. possède une **endonucléase (EndA)** capable d'hydrolyser l'ADN environnant et pourrait hydrolyser l'ADNmt circulant. **Les concentrations bactériennes plus élevées au cours de la VM pourraient expliquer les faibles taux d'ADNmt observés.** Le recyclage des mitochondries défectueuses (**mitophagie**), ainsi que la **réduction de la biogénèse mitochondriale** au cours de l'infection bactérienne, sont deux autres facteurs qui pourraient expliquer cette diminution des taux d'ADNmt, altérant ainsi la réponse immunitaire face à l'agression bactérienne. Nos données suggèrent un nouveau mécanisme par lequel S.pneumoniae est capable d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte, en particulier au cours de la VM.