

Bronchiolite : pourquoi elle ne touche que les nourrissons



Dans une étude parue le 21 février 2017 dans la prestigieuse revue *Immunity*, des chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris et de Shanghai, de l'hôpital Bicêtre AP-HP, de l'Université Paris-Sud et du CNRS rapportent la découverte d'un nouveau groupe de cellules immunitaires de type lymphocytes B, présents uniquement chez les nourrissons, et constituant la cible privilégiée du virus de la bronchiolite. Leurs travaux expliquent ainsi pourquoi cette infection des voies respiratoires basses affecte majoritairement les nouveau-nés, d'autant plus sévèrement qu'ils sont jeunes. Cette publication ouvre ainsi des perspectives diagnostiques et thérapeutiques nouvelles dans la prise en charge de la bronchiolite aigüe du nourrisson.

Première cause de consultation et d'hospitalisation dans les services de pédiatrie et en réanimation pédiatrique durant la période hivernale, la bronchiolite est une infection due au virus respiratoire syncytial (VRS), affectant les voies respiratoires basses. Sa gravité est spécifique de l'âge du patient : alors que l'infection reste asymptomatique chez les adultes et les enfants de deux ans et plus, les nourrissons sont eux très sensibles au virus. Les nouveau-nés de moins de 3 mois sont notamment les plus enclins à développer des bronchiolites très sévères, qui nécessitent une assistance respiratoire médicalisée en unité de soins intensifs. Il n'existe aucun vaccin ni traitement contre cette infection, et chaque année, en France, près de 500 000 nourrissons de moins de 2 ans contractent une bronchiolite.

L'équipe de Richard Lo-Man, à l'Institut Pasteur (unité Histopathologie humaine), en collaboration avec l'équipe du Pr Pierre Tissières¹, à l'hôpital Bicêtre AP-HP (service de

¹ AP-HP, Institut de biologie intégrative de la cellule (CNRS/CEA/Université Paris-Sud)

réanimation pédiatrique) et Université Paris-Sud, et l'Institut Pasteur de Shanghai, vient dans ce cadre d'identifier une population de lymphocytes B, jamais décrite auparavant, présente uniquement chez les très jeunes enfants (moins d'un an) et que le virus VRS infecte préférentiellement.

Les lymphocytes B sont des cellules du système immunitaire. Ils jouent en général un rôle protecteur contre les infections, en produisant des anticorps capables de neutraliser des pathogènes qui attaquent l'organisme. Mais les lymphocytes B découverts par les scientifiques ont eux, en revanche, des propriétés régulatrices, qui tendent à réduire l'inflammation et la réponse immunitaire contre le virus. En infectant chez les nourrissons ces lymphocytes B particuliers, baptisés nBreg - pour « lymphocytes B régulateurs néonataux – le VRS les active et limite ainsi son élimination, ce qui explique la sévérité accrue de la maladie.

Les chercheurs ont plus précisément décrit un mécanisme par lequel le VRS infecte les lymphocytes nBreg. Celui-ci fait appel à un double système de reconnaissance entre le virus et la cellule immunitaire. La première reconnaissance se fait par contact entre une protéine à la surface du virus (protéine F) et un anticorps qui lui est spécifique, à la surface de la cellule nBreg. Elle a pour conséquence d'activer le lymphocyte, qui peut alors exprimer une autre molécule, CX3CR1, reconnaissant, elle, la protéine virale G. C'est à l'issue de ces deux étapes que les membranes du virus et de la cellule fusionnent, permettant la libération du matériel génétique du virus dans le lymphocyte nBreg. En infectant cette cellule, le virus peut alors inhiber la réponse immunitaire antivirale, en exprimant les gènes de la réponse anti-inflammatoire. Grâce à ce mécanisme, le virus VRS utilise donc le système immunitaire du nourrisson pour se maintenir dans son hôte.

« *Notre travail explique les raisons sous-jacentes, longtemps méconnues, de la susceptibilité des nourrissons à la bronchiolite* », commente Richard Lo-Man. En identifiant ces nouveaux lymphocytes nBreg comme biomarqueurs pronostiques de la sévérité de la maladie, il devrait permettre à terme de détecter à la naissance les terrains à risque, et d'aider le corps médical à développer des traitements plus adaptés ».

Iconographie : Mathilde Boissole

Source

Respiratory syncytial virus infects regulatory B cells in human neonates via chemokine receptor CX3CR1 and promotes lung disease severity, *Immunity*, 21 février 2017.

Dania Zhivaki^{1,2}, Sébastien Lemoine^{3,4}, Annick Lim⁵, Ahsen Morva¹, Pierre-Olivier Vidalain⁶, Liliane Schandene⁷, Nicoletta Casartelli^{8,9}, Marie-Anne Rameix-Welti^{10,11}, Pierre-Louis Hervé¹², Edith Dériaud^{3,4}, Benoît Beitz¹³, Maryline Ripaux-Lefevre¹³, Jordi Miatello^{14,15,16}, Brigitte Lemercier⁵, Valerie Lorin^{17,18}, Delphine Descamps¹², Jenna Fix¹², Jean-François Eléouët¹², Sabine Riffault¹², Olivier Schwartz^{8,9}, Fabrice Porcheray¹³, Françoise Mascart^{7,19}, Hugo Mouquet^{17,18}, Xiaoming Zhang²⁰, Pierre Tissières^{14,15,16} and Richard Lo-Man^{1, 22}

(1) Neonatal Immunity group, Human histopathology and animal models, Institut Pasteur, Paris, France

(2) Paris 7 Diderot University, Paris, France

(3) Régulation Immunitaire et Vaccinologie, Institut Pasteur, Paris, France

(4) Inserm U1041, France

(5) Département d'Immunologie, Institut Pasteur, Paris, France

(6) Unité de Génomique virale et vaccination, Institut Pasteur, France

(7) Immunobiology Clinic, Hopital Erasme, Brussels, Belgium

(8) Virus et Immunité, Institut Pasteur, Paris, France

(9) UMR CNRS 3568, France

(10) Inserm U1173, Versailles-Saint-Quentin University, Saint-Quentin en Yvelines, France ;

(11) AP-HP, Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

(12) Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires, INRA, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

(13) Bioaster Microbiology Technology Institute, Paris, France

- (14) APHP, Pediatric ICU and Neonatal Medicine, Paris South University Hospitals, Le Kremlin-Bicêtre, France
(15) School of Medicine, Paris South University, Le Kremlin-Bicêtre, France
(16) Institute of Integrative Biology of the Cell - UMR 9196, Paris Saclay University, Gif-sur-Yvette, France
(17) Laboratory of Humoral Response to Pathogens, Department of Immunology, Institut Pasteur, Paris, France
(18) Inserm U1222, Paris, France.
(19) Laboratory of Vaccinology and Mucosal Immunity, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
(20) Unit of Innate Defense and Immune Modulation, Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China
(21) Corresponding author

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 8 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

A propos des Hôpitaux universitaires Paris-Sud : Composé de trois hôpitaux, Antoine-Béclère dans les Hauts-de-Seine, Bicêtre et Paul-Brousse dans le Val-de-Marne, ce Groupe Hospitalier propose une offre de soins complète caractérisée par des complémentarités fortes en termes de prise en charge enfant-adulte. Cette offre de soins se structure autour de 9 pôles hospitalo-universitaires proposant des activités de proximité, de recours et d'expertise. Les équipes du Groupe Hospitalier mettent tout en œuvre pour adapter l'offre de soins aux besoins de santé évolutifs des patients, en développant par exemple les dispositifs de diagnostic précoce, la prise en charge ambulatoire ou l'éducation thérapeutique. <http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr>

À propos de l'Institut Pasteur : Fondation privée reconnue d'utilité publique, créée en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 33 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche scientifique et médicale, santé publique et veille sanitaire, enseignement, valorisation économique et transfert technologique. www.pasteur.fr

A propos du CNRS : Le Centre national de la recherche scientifique est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir et met ce savoir au service de la société. Avec près de 32 000 personnes, un budget pour 2015 de 3,3 milliards d'euros dont 769 millions d'euros de ressources propres et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1100 laboratoires. Avec 21 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. www.cnrs.fr

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Marion Doucet – presse@pasteur.fr – 01 45 68 89 28