

> La grippe et ses complications restent un problème important de santé publique et une lourde préoccupation socio-économique. La découverte de nouveaux antiviraux et l'exploitation des connaissances sur l'immunité antivirale devraient offrir prochainement de nouvelles solutions thérapeutiques ou préventives pour mieux contrôler la sévérité de la grippe. Une meilleure compréhension de la pathogenèse devrait également aboutir à la découverte de molécules clés dont on pourrait moduler la production pour le bien-être des patients. Enfin, l'identification de nouveaux immunomodulateurs et immunostimulants pourrait permettre de compenser le dysfonctionnement des mécanismes de défense contre les infections bactériennes secondaires dont on sait qu'elles amplifient gravement le tableau clinique des patients grippés. <

### La grippe : un problème majeur de santé publique

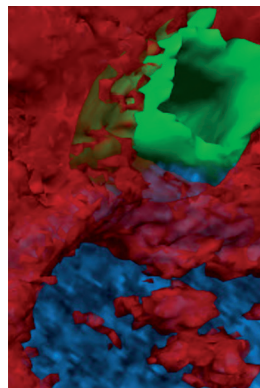
La grippe affecte chaque année entre 5 et 15 % de la population mondiale et est à l'origine de 250 000 à 500 000 décès [1,2]. Les personnes les plus sensibles sont les jeunes enfants (de moins d'1 an), les femmes enceintes, les personnes de plus de 65 ans et les personnes présentant des comorbidités (insuffisance respiratoire, diabète, obésité ou immunosuppression). Le coût socio-économique de la grippe est évalué à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an à l'échelle planétaire. Indépendamment des gripes saisonnières (les épidémies), des pandémies grippales parfois très meurtrières peuvent survenir, en moyenne tous les 20 à 30 ans. Elles font suite à l'émergence, à partir de réservoirs zoonotiques, de souches virales hautement contagieuses, en l'absence d'immunité, et très pathogènes. La plus tristement célèbre est la grippe espagnole responsable entre 1918 et 1919 du décès de plusieurs dizaines de millions

Vignette (Photo © Inserm – Rosa Calatrava et Manuel Ressenkoff).

## La grippe et les surinfections bactériennes

### Menaces et traitements

Antoine Roquilly<sup>1</sup>, François Trottein<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Thérapeutiques anti-infectieuses, EA3826, Université de Nantes, rue Gaston Veil, F44100 Nantes, France.

<sup>2</sup> Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Inserm U1019, CNRS UMR 8204, CHU de Lille, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur Calmette, F-59000 Lille, France.

antoine.roquilly@chu-nantes.fr  
francois.trottein@pasteur-lille.fr

de personnes dans le monde [1,3]. Bien que moins meurtrière (avec un taux de mortalité de 0,03 % chez les personnes infectées contre 4 à 5 % lors de la grippe espagnole), la pandémie de 2009 reste encore dans nos mémoires [38, 39] (→).

(→) Voir le Repère de P. Zylberman, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2006, page 767, et la Nouvelle de B. Lina, *m/s* n° 10, octobre 2014, page 851

### Quelques mots sur le virus

Les virus de la grippe sont des virus à ARN enveloppé. Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et au genre *Influenzavirus* dont il existe quatre genres (A, B, C et D) distingués par l'antigénicité de leurs nucléoprotéines. Les virus A et C infectent plusieurs espèces (l'homme, le porc et les oiseaux, pour le genre A) tandis que le virus B est plus spécifique de l'homme. Les virus de type A sont les plus fréquents chez l'homme et aussi les plus virulents. La réplication du virus dépend d'une ARN polymérase, une enzyme chargée de recopier l'ARN viral. Cette enzyme n'est pas toujours fiable. Elle est responsable de mutations, causées par des « glissements génétiques » (mutation ponctuelle) aboutissant à des mutants proches, à l'origine des virus responsables des épidémies annuelles, et pour lesquels la population est encore partiellement immunisée (induisant des taux de mortalité faible). Le virus peut également évoluer de manière plus importante à la faveur de réarrangements génétiques entre virus zoonotiques et humains. C'est lors de ces « cassures ou sauts géniques » que l'on observe les grandes pandémies qui sont associées à une morbi-mortalité élevée, la population n'ayant pu développer d'immunité pour les nouveaux variants viraux.

Le virus grippal présente une enveloppe lipidique sur laquelle se hérissent des spicules composés de deux glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine dont il existe (pour le genre A) 18 sous-types (H1-

H18) et la neuraminidase dont il existe 11 sous-types (N1-N11). Ces deux glycoprotéines sont utilisées pour la dénomination des sous-types viraux (HxNy, où x et y désignent les sous-types). Chez l'homme, deux sous-types de virus de la grippe A (influenza A) sont responsables de la grippe saisonnière : H1N1 et H3N2.

L'hémagglutinine et la neuraminidase sont essentielles au cycle viral. L'hémagglutinine permet la fixation du virus à des protéines sialylées (présence d'un acide sialique terminal sur la structure glycanique de la protéine) exprimées à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire. Elle favorise également la fusion des membranes virale et cellulaire lors de la pénétration du virus. La neuraminidase, en clivant les acides sialiques à la surface de la cellule, permet la libération des virions néoformés, favorisant ainsi l'infection de nouvelles cellules épithéliales. La libération des virions formés s'accompagne d'une destruction de l'épithélium respiratoire (avec en particulier la perte de ses propriétés de barrière) et d'une réponse inflammatoire puissante (avec un orage cytokinique) caractéristique de la pneumonie virale.

### Symptômes de la grippe et évolution vers les surinfections bactériennes secondaires

La forme classique de la grippe associe un catarrhe (une sécrétion abondante de mucus) oculo-respiratoire et une symptomatologie systémique (myalgie, fièvre, frissons) d'apparition rapide. Habituellement, l'analyse biologique est peu contributive (ne révélant qu'une leucopénie ou une polynucléose neutrophile). La radiographie thoracique ne révèle pas d'anomalies dans la forme non compliquée de la pathologie. En période épidémique, et dans les formes non compliquées, le simple diagnostic clinique reste suffisant. Pour les formes graves qui nécessitent une hospitalisation, la symptomatologie clinique de la grippe étant très proche des pneumonies communautaires d'origine bactérienne, le diagnostic nécessite que la recherche du virus par RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) soit positive. Les formes malignes d'origine purement virale prennent la forme de syndromes de détresse respiratoire aiguë précoce (2 à 3 jours après l'infection). Elles sont heureusement rares et principalement observées lors des pandémies [1]. Le plus fréquemment, les complications prennent la forme de surinfection bactérienne de la sphère ORL (oto-rhino-laryngologique) avec l'apparition d'otites, ou de forme pulmonaire (pneumonie aiguë bactérienne secondaire).

Les surinfections bactériennes surviennent habituellement 4 à 7 jours après les premiers symptômes grippaux et peuvent persister pendant plusieurs semaines. Elles touchent environ un tiers des patients grippés qui ont été hospitalisés en soins intensifs. Elles ont le plus souvent pour origine une surinfection par *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque), *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. *S. pneumoniae*, dont il existe plus de 90 sérotypes, représente la première cause de pneumonies bactériennes chez l'homme. Des examens post-mortem ont ainsi indiqué que la majorité des décès survenus lors de la grippe espagnole avait pour origine des surinfections bactériennes, notamment due au pneumocoque. L'infection secondaire par les bactéries se traduit par une exacerbation de l'inflammation

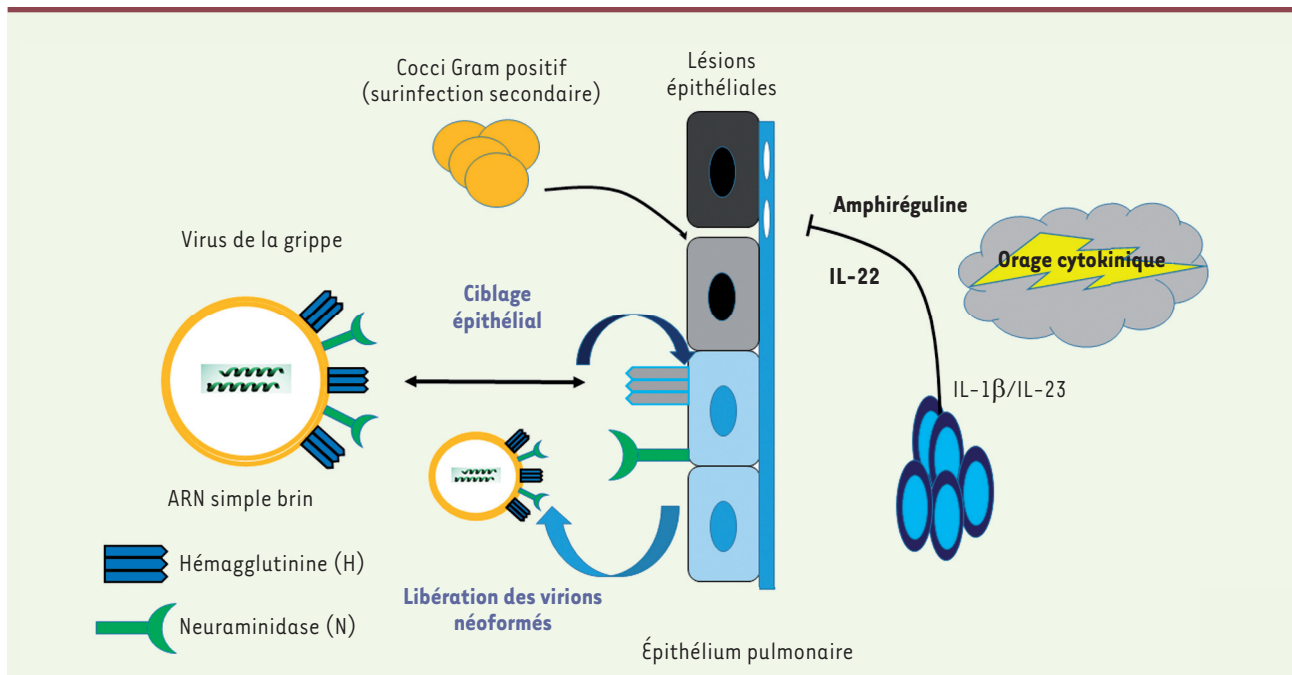
pulmonaire (pneumonie) et par un déclin des fonctions respiratoires [4]. Les bactéries à tropisme respiratoire peuvent secondairement disséminer dans l'organisme, pouvant entraîner possiblement une septicémie. Les mécanismes de cet effet additif, voire synergique, entre le virus et la bactérie sur la symptomatologie sont encore peu compris. Comme évoqué précédemment, la grippe espagnole a tué plusieurs dizaines de millions de personnes dans le monde, plus que le premier conflit mondial. De nos jours, l'amélioration des conditions de vie, mais aussi la vaccination (contre la grippe et le pneumocoque), la disponibilité d'antiviraux et d'antibiotiques, limitent la probabilité d'apparition d'une telle catastrophe. Cependant, l'émergence possible de souches virales hautement pathogènes (d'origine porcine ou aviaire, comme H5N1 ou H7N9) reste une menace importante. Ceci est d'autant plus plausible que la disponibilité de nouveaux antiviraux ou vaccins qui soient adaptés à ces nouvelles souches reste parfois insuffisante ou en retard par rapport au pic épidémique (comme nous l'avons observé en 2009).

### Prévention et traitement de la grippe et de ses complications

La vaccination annuelle reste le meilleur moyen de prévention contre la grippe [40] (→). Elle permet d'acquiescir une immunité contre la ou les souche(s) virale(s) supposée(s) circuler ultérieurement. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) détermine la composition du vaccin qui sera utilisé (choix des souches virales) selon des prédictions fondées sur l'observation des souches en circulation<sup>1</sup>. La vaccination est particulièrement recommandée dans les groupes à risque, notamment les personnes âgées ou les personnes souffrant d'affections chroniques. Chez les individus en bonne santé, et de façon générale, le traitement de la grippe est essentiellement symptomatique (avec la prise d'analgésiques, d'anti-pyrétiques et la prise en charge précoce des complications). Des antiviraux peuvent cependant être proposés dans certains cas. Ce traitement repose sur des inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir). Ils permettent de diminuer la durée des symptômes d'une journée lorsque le traitement débute dans les 48 premières heures de la symptomatologie. Ils limitent également la transmission du virus dans la

(→) Voir le Forum de H. Coignard-Biehler et O. Lortholary, *m/s* n° 11, novembre 2009, page 967

<sup>1</sup> La première étape dans la production du vaccin contre une grippe pandémique commence par la détection par un centre de référence d'un nouveau virus présentant des différences sensibles avec les souches en circulation. Il transmet cette information à l'OMS.



**Figure 1.** Le virus de la grippe est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin avec deux principales glycoprotéines membranaires : l'hémagglutinine (H) qui permet la fixation du virus à l'épithélium pulmonaire et la neuraminidase (N) impliquée dans la libération des virions néoformés. Le cycle viral (pénétration puis lyse cellulaire pour le relargage des virions) induit des lésions épithéliales et un orage cytokinique inflammatoire responsable du syndrome grippal (fièvre, asthénie, catarrhe occulo-respiratoire, myalgie) et, dans les formes malignes, des défaillances d'organes, une nécrose épithéliale, un syndrome de défaillance respiratoire aigu sévère et une coagulation intra-vasculaire disséminée. Parmi les pistes thérapeutiques intéressantes, le renforcement de la barrière épithéliale pourrait limiter les dommages pulmonaires et atténuer la susceptibilité aux surinfections bactériennes secondaires. Dans ce cadre, l'amphiréguline et l'interleukine 22 (IL-22), qui sont bien décrites pour limiter les lésions épithéliales, présentent un intérêt.

population participant ainsi au contrôle de l'épidémie. Il est recommandé d'initier ce traitement par antiviraux précocement chez les personnes à risque de complication. La résistance à ces traitements, due aux mutations génétiques du virus, est un problème récurrent et la recherche de nouvelles molécules reste nécessaire [5]. L'association de drogues antivirales et d'immunostimulants capables de promouvoir la réponse antivirale, comme certains interférons (notamment l'IFN- $\lambda$ ) [6] pourrait également être proposée. Leur combinaison avec des anti-inflammatoires pourrait être une option intéressante. Les glucocorticoïdes (comme l'hémisuccinate d'hydrocortisone) et les anti-cyclooxygénases 2 (celecoxib, ibuprofène) pourraient ainsi être utilisés bien que leur efficacité en usage unique ne soit pas clairement démontrée dans le traitement de la grippe [7, 8]. En pratique clinique, la corticothérapie parfois proposée reste à ce jour une source de débat [9]. L'utilisation d'agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) (fibrates, glitazones) a été suggérée [7, 8].

Les dysfonctionnements mécaniques (barrière biologique) contribuent lourdement à la pathogenèse grippale. Ils sont à l'origine de la perte des fonctions respiratoires (chute de la compliance pulmonaire et de la capacité d'échanges gazeux). Freiner l'effondrement des barrières épithéliales et les atteintes de la membrane alvéolo-capillaire, qui peuvent

conduire à des œdèmes pulmonaires lésionnels, pourrait aussi être envisagé. Cette stratégie a été développée dans des modèles expérimentaux précliniques, principalement chez la souris. Certains composés capables de préserver les fonctions de barrière sont prometteurs. C'est le cas de certains agonistes du récepteur de l'angiopoïétine 2 (la vasculotide) ou de la sphingosine-1-phosphate [10, 11]. L'utilisation d'anticorps neutralisants dirigés contre l'angiopoïétine 4 semble aussi être efficace [12]. D'autres candidats pourraient aussi être proposés à l'avenir pour limiter les dommages épithéliaux et/ou favoriser les mécanismes de réparation/cicatrisation comme l'amphiréguline, un ligand du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) [13] ou l'interleukine-22 (IL-22), une cytokine qui participe, en particulier, au renforcement de la barrière intestinale [14, 15]. Une recherche en amont sur les mécanismes précis impliqués dans la pathogenèse et la réparation tissulaire permettra d'identifier de nouvelles cibles.

Le transfert de cellules souches mésenchymateuses a également été envisagé afin de remplacer les cellules défectueuses [7]. Cette approche, qui a présenté un

intérêt dans certains modèles expérimentaux d'affection pulmonaire aiguë, a conduit à des essais de phase I chez l'homme, notamment dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Cependant, cette stratégie semble inefficace dans la grippe sévère. Elle pourrait aussi induire des effets immunosuppresseurs propices aux surinfections bactériennes [16]. La recherche sur les progéniteurs des cellules épithéliales est également porteuse d'espoir. Favoriser à l'aide de drogues, et de façon transitoire, la différenciation de ces cellules accélérerait les processus de réparation et de cicatrisation.

L'infection bactérienne secondaire exacerbant le tableau clinique des patients grippés, les complications respiratoires ainsi induites nécessitent l'application d'une antibiothérapie rapide dès la confirmation du diagnostic. Pour les formes graves de surinfection, il est nécessaire d'hospitaliser les patients en service de réanimation et de recourir à une ventilation mécanique [17]. Dans les formes les plus sévères, le recours à une circulation extracorporelle avec oxygénation sur membre, une sorte de poumon artificiel, est parfois nécessaire [18]. Les surinfections bactériennes sont donc particulièrement importantes. À l'heure actuelle, hormis une antibiothérapie systémique préventive (qui n'est pas recommandée et reste peu utilisée) [19], aucun moyen de prévention n'a démontré une réelle efficacité.

### La surinfection bactérienne post-grippale : qu'en sait-on et quelles sont les pistes thérapeutiques ?

Deux phénomènes majeurs sont responsables des surinfections bactériennes post-grippales : la perte des fonctions de barrière des épithéliums et le dysfonctionnement du système immunitaire pulmonaire [2, 4, 20, 21]. La destruction des épithéliums pulmonaires, qui a pour origine la réplication du virus, facilite l'exposition de nouveaux sites d'attachement pour les bactéries (la fibrine, le fibrinogène), ce qui favorise leur invasion. Le renouvellement mucociliaire joue un rôle clé dans l'élimination des bactéries par le mucus respiratoire. Au cours de la grippe, cette fonction d'élimination est altérée. La neuraminidase du virus, en clivant les acides sialiques présents sur les protéines membranaires des cellules épithéliales, facilite l'adhérence des bactéries, notamment du pneumocoque. L'utilisation d'antiviraux représente ainsi une stratégie de choix pour limiter les dommages induits sur les épithéliums, et donc les surinfections bactériennes. Par ailleurs, et comme discuté plus haut, favoriser les processus de réparation et de cicatrisation des épithéliums présente un réel intérêt.

L'une des raisons qui conduisent aux surinfections bactériennes post-grippales est liée à l'altération des mécanismes de défense innée qui sont induits au niveau du poumon. L'infection grippale conduit en effet à un défaut quantitatif et/ou fonctionnel de nombreuses populations cellulaires participant aux activités antibactériennes, notamment les macrophages alvéolaires et les neutrophiles [22-24]. La réduction massive du nombre de ces macrophages alvéolaires, au moment du pic de la susceptibilité à la surinfection bactérienne (vers le 7<sup>e</sup> jour), a pour origine un processus d'apoptose. L'activité phagocytaire des macrophages résiduels et des neutrophiles (dont le nombre augmente

pourtant massivement) est profondément altérée lors de l'infection par le virus grippal. L'activité bactéricide et/ou bactériostatique de ces cellules est également inhibée. La production de dérivés oxygénés et de certains peptides antimicrobiens par les macrophages est ainsi fortement réduite. Outre les macrophages et les neutrophiles, l'infection grippale a un impact négatif sur le nombre et/ou la fonction des cellules dendritiques, sentinelles du système immunitaire [25]. La grippe affecte aussi les processus de recrutement ou d'activation d'autres cellules du système immunitaire inné dont certaines populations de lymphocytes T non-conventionnels [25-27], comme les lymphocytes  $T\gamma\delta$  et les lymphocytes T *natural killer* (NK), bien décrites pour leur rôle bénéfique contre les infections bactériennes des voies respiratoires [28].

Plusieurs cytokines favorisent également la survenue des surinfections bactériennes post-grippales. Parmi celles-ci, les IFN (interféron) de type I, impliqués dans les mécanismes de défense anti-virale, inhibent la synthèse des cytokines de la famille IL-17 [26, 27, 29]. Ces cytokines exercent une activité antibactérienne, notamment en participant au recrutement et aux fonctions effectrices des neutrophiles. Les IFN de type I perturbent aussi la synthèse de chimiokines comme MIP2 (*macrophage inflammatory protein 2* ou CXCL2 [*chemokine (C-X-C motif) ligand 2*]) ou KC (*cytokine-induced neutrophil chemoattractant*) et de dérivés oxygénés intracellulaires. Bien décrite pour ses activités anti-inflammatoire et immunosuppressive, l'IL-10 est massivement produite dans les poumons lors de l'infection par le virus grippal. Elle favorise la surinfection bactérienne en inhibant les fonctions de différentes populations cellulaires [25, 30]. L'IFN- $\gamma$  pourrait également jouer un rôle délétère dans la survenue des surinfections bien que cette notion soit controversée [23, 31] et que, en fait, cette cytokine jouerait un rôle important dans la résolution des infections pulmonaires bactériennes [32]. Neutraliser à l'aide d'anticorps la fonction de ces cytokines (IFN de type I, IL-10) ou au contraire pallier l'absence d'autres types de cytokines (IL-17) par une approche de supplémentation pourraient donc représenter des stratégies pour contrôler les surinfections bactériennes post-grippales. Le GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) peut également favoriser le développement et la fonction de certaines cellules myéloïdes dont les macrophages et les cellules dendritiques. Son utilisation pourrait ainsi être envisagée dans la grippe comme dans le cas de septicémie [33].

D'autres immunostimulants pourraient être utilisés. Ainsi, bien que l'infection grippale conduise au dys-

fonctionnement de plusieurs récepteurs de type *Toll-like* (TLR) [34], des travaux rapportent un effet bénéfique du traitement par des agonistes de certains TLR (TLR5, TLR2/6) dans la surinfection bactérienne post-grippale, notamment en présence d'antibiotiques [35,36]. D'autres voies d'activation du système immunitaire inné, reposant notamment sur la stimulation de lymphocytes T non conventionnels, pourraient être exploitées afin de renforcer les mécanismes de défense contre les agressions bactériennes au cours de la grippe. Ainsi nos travaux récents réalisés dans le modèle de la souris, montrent un effet bénéfique de l'alpha-galactosylcéramide sur la surinfection bactérienne post-grippale [37]. Ce glycolipide, actuellement utilisé en clinique dans le cadre du cancer, active fortement les lymphocytes T NK invariants (iNKT) leur permettant d'exercer leurs activités anti-bactériennes.

## Conclusion

La grippe et ses complications restent encore de nos jours un problème important de santé publique et une lourde charge socio-économique. La découverte de nouveaux antiviraux mais aussi l'exploitation des connaissances des mécanismes mis en place par l'hôte pour contrôler l'infection virale devraient offrir prochainement de nouvelles solutions thérapeutiques (ou préventives) pour mieux contrôler la sévérité de la grippe. Une meilleure compréhension de la pathogenèse devrait également, à terme, permettre de découvrir de nouvelles molécules produites par l'hôte dont l'inhibition (de la production et/ou de l'activité) participerait à l'amélioration du bien-être des patients infectés. La restauration des grandes fonctions pulmonaires, parfois mises à mal au cours des gripes sévères, est aussi une piste à exploiter. L'identification de nouveaux immunomodulateurs et immunostimulants pourrait enfin permettre de compenser, au moins en partie, le dysfonctionnement des mécanismes de défense contre les infections bactériennes secondaires. ♦

## SUMMARY

### Influenza and secondary bacterial infections: threats and treatments

Influenza virus infection ("flu") constitutes an important public health issue and is associated with a significant socio-economic burden. The discovery of new antivirals and a better understanding of antiviral immunity might offer new options for preventing or controlling flu infections. A better understanding of the underlying pathomechanism might also prompt the discovery of key molecules whose activity could be modulated in a clinical setting. Lastly, the development of new immunomodulators and immunostimulants might compensate for impaired host defense mechanisms and improve resistance to secondary bacterial infections, since the latter significantly worsen the clinical status of influenza-infected patients. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : e91-7.
- Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 303-12.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 962-70.
- Mccullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Micro* 2014 ; 12 : 252-62.
- Hayden FG, de Jong MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis* 2011 ; 203 : 6-10.
- Davidson S, McCabe TM, Crotta S, et al. IFN $\lambda$  is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN $\alpha$  treatment. *EMBO Mol Med* 2016 ; 8 : 1099-112.
- Darwish I, Mubareka S, Liles WC. Immunomodulatory therapy for severe influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* ; 9 : 807-22.
- Campigotto A, Mubareka S. Influenza-associated bacterial pneumonia; managing and controlling infection on two fronts. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015 ; 13 : 55-68.
- Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1200-6.
- Oldstone MBA, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014 ; 378 : 129-47.
- Sugiyama MG, Armstrong SM, Wang C, et al. The Tie2-agonist vasculotide rescues mice from influenza virus infection. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 11030.
- Li L, Chong HC, Ng SY, et al. Angiopoietin-like 4 increases pulmonary tissue leakiness and damage during influenza pneumonia. *Cell Rep* 2015 ; 10 : 654-63.
- Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 1045-54.
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 383-90.
- Paget C, Ivanov S, Fontaine J, et al. Interleukin-22 is produced by invariant natural killer T lymphocytes during influenza A virus infection: potential role in protection against lung epithelial damages. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 8816-29.
- Braza F, Dirou S, Forest V, et al. Mesenchymal stem cells induce suppressive macrophages through phagocytosis in a mouse model of asthma. *Stem Cells* 2016 ; 34 : 1836-45.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009 ; 302 : 2323-9.
- Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011 ; 306 : 1659.
- Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014 ; 60 : 64-75.
- Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol* 2013 ; 191 : 2047-52.
- Snelgrove RJ, Godlee A, Hussell T. Airway immune homeostasis and implications for influenza-induced inflammation. *Trends Immunol* 2011 ; 32 : 328-34.
- McNamee LA, Harmsen AG. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2006 ; 74 : 6707-21.
- Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- $\gamma$  during recovery from influenza infection. *Nat Med* 2008 ; 14 : 558-64.
- Shahangian A, Chow EK, Tian X, et al. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1910-20.
- Barthelemy A, Ivanov S, Fontaine J, et al. Influenza A virus-induced release of interleukin-10 inhibits the anti-microbial activities of invariant natural killer T cells during invasive pneumococcal superinfection. *Mucosal Immunol* 2016 ; 4 : 1-10.



