



Ensuite purgare ! Les entérocytes exposés à une infection bactérienne suivent les prescriptions du Dr Purgon

Catherine Socha, Matthieu Lestradet, Dominique Ferrandon

UPR9022 CNRS, IBMC, 15, rue Descartes,
67084 Strasbourg, France.

dferrandon@ibmc-cnrs.unistra.fr

> « *Clysterium donare, Postea seignare, Ensuite purgare* »¹. La dernière recommandation de cette méthode thérapeutique du XVIII^e siècle, recommandée par le Docteur Purgon à son patient Argan, dans le *Malade imaginaire* de Molière, s'avère être mise en œuvre naturellement par les cellules de l'épithélium intestinal exposées à une catégorie de toxines bactériennes.

Les pathogènes menacent en permanence l'intégrité et la survie de l'organisme. Les défenses de l'hôte sont alors mises en œuvre et comprennent deux volets complémentaires et essentiels : la résistance et la résilience [1]. La notion de résistance recouvre essentiellement la réponse immunitaire par laquelle l'organisme cible les pathogènes à l'aide d'effecteurs moléculaires et cellulaires. Cependant, les tissus de l'organisme peuvent être endommagés au cours de l'infection, soit par des facteurs de virulence du pathogène, soit par la propre réponse immunitaire de l'hôte. Divers mécanismes interviennent par la suite pour limiter les dégâts et réparer les cellules ou tissus lésés : c'est la résilience. On peut donc définir la résilience comme étant l'intersection entre la pathogénèse microbienne et l'homéostasie de l'organisme. Ce deuxième aspect a été beaucoup moins étudié que la réponse immunitaire. Néanmoins, lorsque l'un des deux volets de la défense de l'hôte est défaillant, les chances de survie de l'organisme sont réduites de manière conséquente. Dans cette nouvelle, nous

décrivons l'existence d'un nouveau mécanisme qui permet à l'épithélium intestinal de se protéger rapidement contre les effets nocifs d'une intoxication microbienne [2].

L'intestin représente une importante surface d'échange avec le milieu extérieur, surface qui permet d'assimiler les nutriments présents dans la nourriture. Cet organe doit également nous protéger contre les bactéries pathogènes qui peuvent contaminer les aliments² tout en préservant le microbiote. L'intestin et les cellules principales de son épithélium simple, appelées entérocytes, possèdent un système de défense diversifié comprenant notamment la production de peptides antimicrobiens et d'espèces réactives de l'oxygène. À cette réponse immunitaire innée, s'ajoute la réponse immunitaire adaptative avec, notamment, la sécrétion d'immunoglobulines A (IgA). Jusqu'à présent, deux mécanismes de résilience permettant de maintenir l'intégrité de l'épithélium ont été décrits dans un organisme modèle, la drosophile. Les entérocytes tués par l'infection sont remplacés par de nouveaux entérocytes produits par une division accrue des cellules souches intestinales. Les effets toxiques des espèces réactives de l'oxygène sont, quant à eux, limités par l'expression par ces cellules d'une enzyme détoxifiante, la catalase [1, 3].

La drosophile (*Drosophila melanogaster*), aussi appelée mouche du vinaigre, est un excellent modèle d'étude pour les infections intestinales. Cet insecte, utilisé dans la recherche depuis le début du XX^e siècle, est un modèle d'étude performant grâce à la disponibilité d'outils génétiques sophistiqués, modèle qui a notamment permis d'ouvrir la voie à la découverte des récepteurs de l'immunité innée, les PRR (*pattern recognition receptors*) [4, 5] (→).

(→) Voir la Nouvelle de D. Ferrandon et al., m/s n° 8-9, août-septembre 2007, page 29, et la Synthèse de J.L. Imler et D. Ferrandon, m/s n° 11, novembre 2011, page 1019

Comme notre tube digestif, l'épithélium de la drosophile est simple et constitué de seulement quatre types cellulaires majeurs, les entérocytes, les entéroblastes, les cellules entéro-endocrines et les cellules souches. Au sein de notre laboratoire, nous avons mis en place un protocole d'infection intestinale des drosophiles avec *Serratia marcescens*. Cette bactérie entomopathogène³ à Gram négatif est présente de manière ubiquitaire dans l'environnement et résiste à de nombreux antibiotiques. *Serratia* est fréquemment impliquée dans des cas d'infection nosocomiale, notamment dans les unités de néo-natalité ou de soins intensifs. Au laboratoire, l'infection des mouches est réalisée en les nourrissant avec une solution sucrée contenant les bactéries. Les drosophiles succombent en une dizaine de jours lorsqu'elles se nourrissent constam-

¹ « Utiliser le clystère, puis saigner et enfin purger. »

² La maîtrise du feu, qui participe à la stérilisation des aliments, est relativement récente dans notre histoire évolutive.

³ Létale pour les insectes.

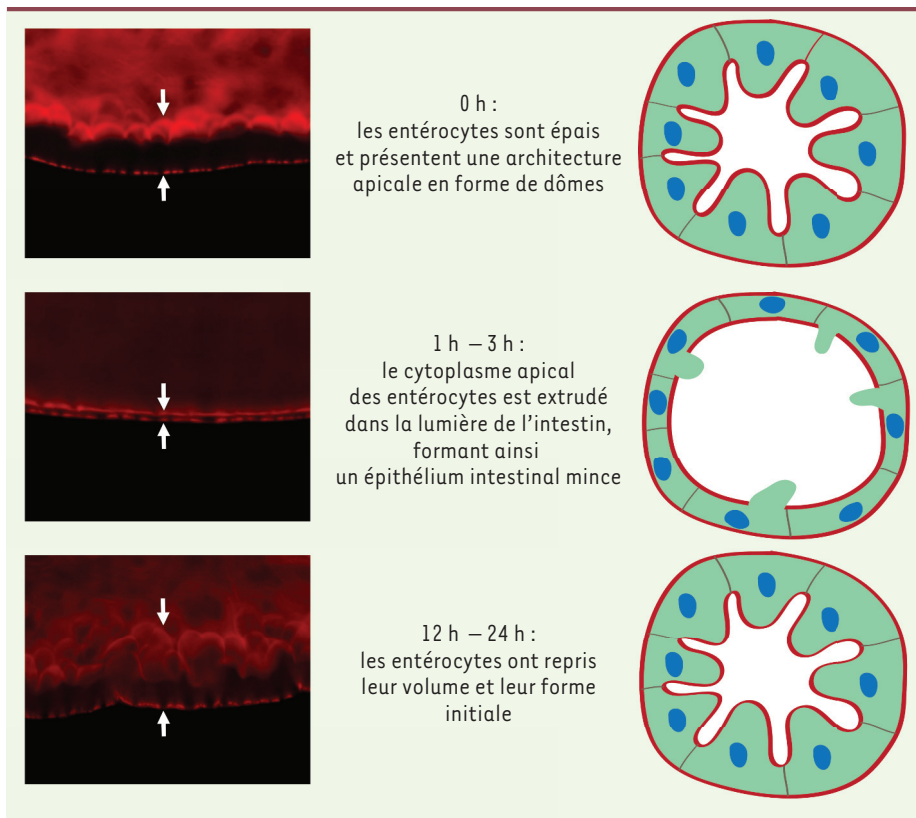


Figure 1. Purge des entérocytes exposés à une toxine formant des pores et récupération rapide subséquente de l'épithélium intestinal. Les cellules de l'épithélium intestinal de drosophiles ayant ingéré la bactérie *Serratia marcescens* se purgent de leur cytoplasme apical à la suite de la détection de l'activité de l'hémolysine, une toxine bactérienne formant des pores nanométriques. Il s'ensuit une phase de récupération rapide. La coloration rouge permet de détecter les filaments d'actine présents dans les cellules musculaires circulaires qui enserrant le tube digestif au niveau basal, tandis que les microvillosités riches en actine sont apparentes au niveau apical des entérocytes. Les flèches délimitent l'épaisseur de l'épithélium intestinal. Le processus est schématisé sur la partie droite.

ment de ce milieu. Après ingestion de la solution microbienne, leur intestin est disséqué puis analysé par microscopie afin de constater les éventuels dégâts provoqués par la bactérie. L'observation de l'intestin, 24 heures ou plusieurs jours après l'infection, ne révèle aucune modification morphologique majeure. En revanche, l'intestin de la drosophile subit des changements drastiques entre une et trois heures après l'ingestion du pathogène : durant cette phase précoce, les entérocytes s'aplatissent, sans toutefois augmenter leur surface, jusqu'à produire un amincissement spectaculaire de l'épithélium intestinal. La récupération subséquente de l'épaisseur et de l'architecture de l'épithélium intestinal est alors remarquable par sa rapidité. Grâce à différentes techniques de microscopie, nous avons mis en évidence un processus tout à fait surprenant. L'amincissement observé dans l'intestin repose sur une extrusion du cytoplasme apical des entérocytes de l'épithélium vers la lumière intes-

nale, sans que, toutefois, cela induise leur mort. Le cytoplasme est éjecté par de larges embrasures formées dans la membrane des cellules. Un amincissement semblable de l'épithélium intestinal est observé, *in vivo*, chez des souris infectées en injectant directement une solution bactérienne dans le duodénum. Cet amincissement, ainsi que l'extrusion cytoplasmique, se produisent également *in vitro*, dans des cultures de cellules intestinales humaines formant un épithélium, lorsqu'elles sont exposées à la bactérie *Serratia marcescens*. Le facteur responsable de la formation des embrasures et de l'extrusion cytoplasmique subséquente est une toxine bactérienne formant des pores nanométriques, l'hémolysine. En effet, une souche mutante de *S. marcescens* qui ne sécrète plus d'hémolysine est incapable d'induire cet amincissement ou cette extrusion du cytoplasme, et est plus virulente pour les drosophiles que la bactérie non-mutante. Ces données suggèrent fortement que la réponse

observée dans l'intestin représente une purge, qui permet d'éliminer non seulement les quelques bactéries ayant pu pénétrer dans les entérocytes et les toxines bactériennes sécrétées, mais aussi tous les composants cellulaires qui ont pu être endommagés par l'infection, tels que les organites et les membranes. C'est donc un mécanisme protecteur qui constitue une nouvelle forme de résilience, efficace lors d'expositions occasionnelles à des pathogènes ayant recours à ce type de toxines (près de 30 % des toxines bactériennes forment des pores). L'hémolysine représente dans cette réponse le signal permettant de déclencher l'amincissement de l'épithélium intestinal, mais aussi d'engendrer sa régénération. Cette étape de récupération rapide est importante. Lorsque celle-ci est bloquée, l'épithélium demeure fin et les mouches succombent plus rapidement à l'infection. C'est le cas des drosophiles mutantes pour le gène codant la cycline J, une protéine conservée au cours de l'évolu-

