

Immunité de la muqueuse respiratoire : physiologie et implications en réanimation

Respiratory Mucosal Immunity: Physiology and Implications in Critical Care Medicine

Y. Jouan · M. Si-Tahar · A. Guillon

Reçu le 14 juin 2016 ; accepté le 28 octobre 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La muqueuse respiratoire est en contact permanent avec le milieu extérieur et représente la première défense face à une agression extérieure, notamment microbienne. Elle est ainsi une barrière physique, mais elle possède également des fonctions immunitaires. L'épithélium respiratoire possède en effet une capacité de détection de motifs moléculaires présents sur les pathogènes rencontrés, grâce à la présence de récepteurs de l'immunité : les *pathogen recognition receptors*. L'activation de ces récepteurs entraîne une réponse inflammatoire d'intensité variable. La muqueuse respiratoire possède également la capacité de réguler et de diminuer la réponse inflammatoire. La régulation de la réponse inflammatoire de la muqueuse respiratoire est complexe et implique de nombreux autres acteurs cellulaires et moléculaires, mais deux cytokines, l'interleukine (IL)-17 et l'IL-22, ont des rôles majeurs. L'épithélium a donc un double rôle, de « senseur » et d'effecteur immunitaire. Ces fonctions peuvent être dérégulées dans différentes situations pathologiques respiratoires. Une défaillance de la fonction épithéliale peut ainsi être induite par les thérapeutiques mises en œuvre, notamment la ventilation mécanique. Cependant, les altérations de la réponse épithéliale respiratoire les plus fréquentes sont observées lors de pathologies infectieuses ou inflammatoires, qu'elles soient aiguës (comme dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë) ou chroniques (comme dans

la bronchopneumopathie chronique obstructive). L'épithélium étant par ailleurs un acteur clé de la restauration physique et fonctionnelle de la muqueuse respiratoire, le développement de moyens innovants pour protéger l'intégrité épithéliale permettra de prévenir efficacement l'amplification pathologique de l'inflammation pulmonaire et/ou de limiter la dissémination de pathogènes.

Mots clés Muqueuse respiratoire · Immunité innée · Pneumonie · Syndrome de détresse respiratoire aiguë · Ventilation mécanique · Bronchopneumopathie chronique obstructive

Abstract Respiratory mucosa is the first-line defense against external threat, notably from microbial origin. Indeed, it is a physical barrier against pathogens invasion but it also has major immune functions. Epithelial cells have innate immunity receptors (pathogen recognition receptors), which allow them to detect molecular patterns presented by microorganisms. Activation of these receptors leads to an inflammatory response of variable intensity. Epithelial cells also have the ability to modulate and lessen the inflammatory response triggered. Regulation of inflammatory response of the respiratory mucosa is highly complex and implies numerous cellular and molecular effectors, but two cytokines, Interleukin (IL)-17 and IL-22, are noteworthy. Thus, respiratory epithelium acts as both a sensor and an effector of the immune response, and this double function can be deregulated under various pathologic conditions. Dysfunction of epithelial response can be induced by respiratory supportive treatments, notably mechanical ventilation. However, alterations of epithelial functions are principally described during inflammatory process, either acute (e.g., acute respiratory distress syndrome) or chronic (e.g., chronic obstructive pulmonary disease). Respiratory epithelium is a key player in the physical and functional restoration of respiratory mucosa and so developing the therapeutic strategies to protect epithelial integrity might help in

Y. Jouan (✉) · A. Guillon
Service de réanimation polyvalente,
CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé,
F-37044 Tours cedex 09, France
e-mail : youenn.jouan@univ-tours.fr

Y. Jouan · M. Si-Tahar · A. Guillon
Inserm, centre d'étude des pathologies respiratoires,
UMR 1100, faculté de médecine,
université F.-Rabelais,
10, boulevard Tonnellé, F-37032 Tours cedex, France

Université François-Rabelais, 60, rue du Plat-d'Étain,
F-37020 Tours cedex 01, France

preventing pathological amplification of local inflammation and/or limiting pathogens dissemination.

Keywords Respiratory epithelium · Innate immunity · Pneumonia · Acute respiratory distress syndrome · Mechanical ventilation · Chronic obstructive pulmonary disease

Introduction

Nous ne sommes humains qu'à 10 %, puisque les 10^{13} cellules qui nous composent sont associées à 10^{14} bactéries. Cette assertion, certes un peu provocante, a le mérite de souligner l'importance de l'homéostasie, terme créé par Claude Bernard vers 1860, qui se définit comme « *la capacité de l'organisme à maintenir un état de stabilité relative des différentes composantes de son milieu interne, et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe* ».

L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents microbiens et est donc un des premiers garants de l'homéostasie microbienne. Elle est caractérisée par sa mise en jeu immédiate et fait intervenir des mécanismes « non spécifiques » qui peuvent être constitutifs, comme la barrière épithéliale, ou très rapidement inductibles, comme la réponse inflammatoire. Au niveau pulmonaire, le premier opposant à l'infection est la barrière constituée par l'épithélium respiratoire. En effet, de par sa situation à l'interface entre le milieu intérieur tissulaire et la lumière des espaces aériens, il a un rôle majeur dans les mécanismes impliqués dans l'homéostasie pulmonaire. L'épithélium des voies respiratoires est au cœur de la défense microbienne pulmonaire et présente différents systèmes, de nature mécanique ou biologique, qui préviennent la colonisation par un agent pathogène, première étape de la plupart des infections. Les cellules épithéliales ciliées et les cellules sécrétrices de mucus constituent un ascenseur mucociliaire permettant l'élimination mécanique de la majorité des pathogènes pulmonaires. Cependant, l'épithélium respiratoire ne se réduit pas à une barrière étanche. Une très grande variété de mécanismes de défense de l'hôte peut également être mise en jeu par l'épithélium. Les cellules épithéliales ont notamment la capacité de réguler les réponses immunitaires innées et adaptatives grâce à la production de médiateurs spécifiques, secondaire à la reconnaissance de motifs portés par les micro-organismes pathogènes.

Épithélium respiratoire, en situation physiologique

Structure de l'épithélium respiratoire

À raison d'un volume inspiratoire approximatif de 500 ml par cycle respiratoire et d'une fréquence respiratoire de

15 cycles par minute, on peut estimer le volume d'air inhalé à 7,5 l par minute, soit environ 10 000 l d'air par jour (condition physiologique chez un adulte). Ces 10 000 l d'air sont vecteurs de micro-organismes, de polluants et d'autres particules diverses. L'épithélium respiratoire est donc une interface complexe qui a la double mission de permettre les échanges gazeux avec l'air inhalé, mais également de protéger le parenchyme pulmonaire des particules ou des micro-organismes inhalés. Les cellules épithéliales couvrent la muqueuse respiratoire qui représente une surface immense d'environ 100 m². Elles sont adhérentes et jointives grâce à différents mécanismes de jonction, dont les *zonula occludens*, les *zonula adhaerens*, les desmosomes et les jonctions communicantes. Ces structures permettent de former une barrière physique efficace pour maintenir l'intégrité épithéliale. Les voies de conduction de l'air sont revêtues d'un épithélium cylindrique pseudostratifié, cilié et soutenu par un tissu conjonctif, le choriion. Celui-ci couvre les voies respiratoires des cavités nasales jusqu'aux bronchioles terminales. L'épithélium des voies aériennes supérieures est riche en cellules caliciformes (productrices de mucus). Progressivement, la proportion de ces cellules diminue. L'épithélium des voies aériennes distales est finalement cylindrique, unistratifié, dépourvu de cellules caliciformes. Un film de mucus recouvre l'épithélium respiratoire des voies aériennes. Il est formé en grande partie d'eau (95 %) mais aussi de glycosaminoglycanes, de glycoprotéines, de protéines et d'ions. À la surface cellulaire, le tapis muqueux est organisé en deux couches. La couche superficielle repose sur l'extrémité des cils. Elle est visqueuse, riche en glycosaminoglycanes. La couche profonde est beaucoup plus fluide et permet le battement ciliaire. Sous l'action des cils, la couche superficielle glisse en direction du pharynx, entraînant les grosses poussières de l'air inhalé et les agents pathogènes qui s'y trouvent piégés. Ainsi, environ 90 % des particules inhalées, y compris les pathogènes respiratoires, sont transportées, des bronchioles vers la trachée, par les battements ciliaires des cellules épithéliales des voies aériennes [1].

Au niveau alvéolaire, l'épithélium est constitué à parts égales de pneumocytes de types 1 et 2. Les pneumocytes 1 sont des cellules très étendues et aplaties et représentent 95 % de la surface alvéolaire. Ils assurent une épaisseur minimale de la barrière alvéolocapillaire (approximativement 0,5 µm). Les pneumocytes 2 sont responsables de la synthèse du surfactant, film lipoprotéique aux propriétés tensioactives et immunomodulatrices.

Mécanismes de reconnaissance et d'activation de l'épithélium respiratoire

L'immunité innée est caractérisée par sa réponse immédiate qui fait intervenir des mécanismes classiquement considérés comme « non spécifiques » et qui sont constitutifs ou

rapidement inductibles. La réponse immunitaire innée met en jeu des récepteurs spécifiques, les PRRs (*pattern recognition receptors*) qui reconnaissent des « signaux de danger » : soit des motifs associés aux micro-organismes, les PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), soit des signaux endogènes dérivés de cellules endommagées, les DAMPs (*damage associated molecular patterns*) [2]. Les cellules épithéliales sont pourvues de PRRs et, à ce titre, peuvent aussi être considérées comme des cellules actives de l'immunité innée, en plus des cellules immunitaires « classiques » (Fig. 1).

Les récepteurs des « signaux de danger » peuvent être classés en quatre grandes catégories : les récepteurs de type *toll-like receptors* (TLRs), les récepteurs de type *NOD-like*

receptors (NLRs), les *retinoid acid-inducible gene-1* (RIG-I)-*like receptors* (RLRs) et un groupe plus récemment découvert de senseurs intracytosoliques d'ADN et d'ARN. Parmi les PRRs, la famille des TLRs est probablement la mieux étudiée. Décrite pour la première fois chez la drosophile en 1996 avec la caractérisation du gène et de la protéine *toll*, l'extrême conservation de cette structure dans d'autres espèces avait attiré l'attention sur sa probable importance fonctionnelle. La compréhension de la cascade de réactions secondaires à l'activation des TLRs avait finalement révolutionné notre compréhension des mécanismes de l'immunité innée et a valu le prix Nobel de médecine en 2011 à ses découvreurs : Jules Hoffmann et Bruce Beutler. Les TLRs

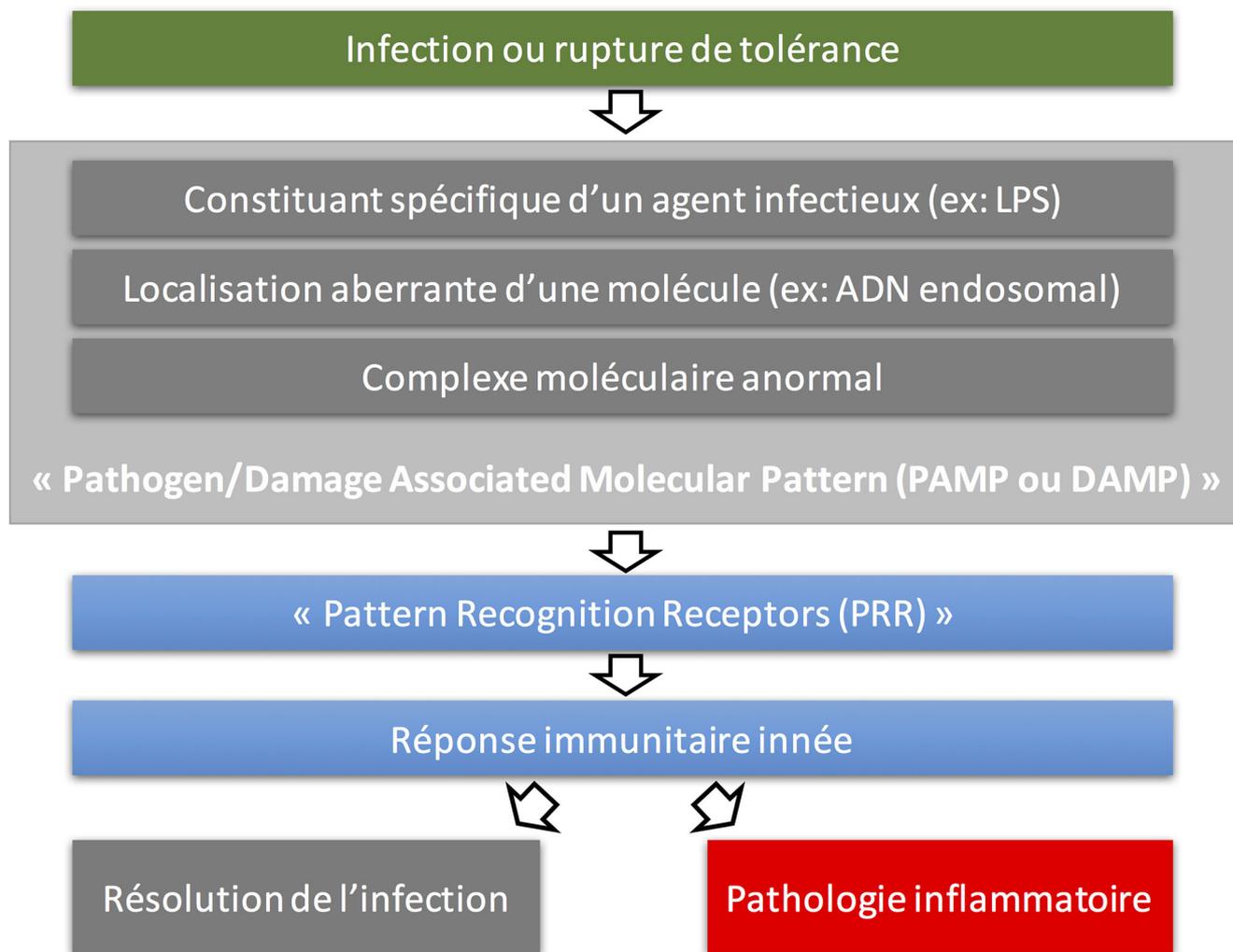


Fig. 1 Principes de la réponse immunitaire innée après reconnaissance d'un signal de danger. Les cellules de l'immunité innée, ainsi que les cellules épithéliales, possèdent des récepteurs, les « *pathogen recognition receptors* » capables de détecter des motifs moléculaires représentant un danger potentiel. Ces motifs moléculaires peuvent être des molécules endogènes ou de motifs moléculaires microbiens, qui sont considérés comme représentant un danger, une agression rompant l'homéostasie tissulaire locale. La liaison de ces molécules à leur récepteur déclenche dans la cellule une signalisation pro-inflammatoire ayant pour but de produire une réponse inflammatoire visant à éliminer l'agression. Cette réponse doit être adaptée, modulée et résolutive après l'élimination de l'agression, sous peine de conduire à une pathologie inflammatoire. (D'après Mogensen [2])

sont des protéines transmembranaires situées à la membrane plasmique et à la membrane des endosomes. À ce jour, 13 molécules TLRs sont retrouvées chez les mammifères : 10 chez l'homme (TLR1 à 10) et 12 chez la souris (TLR1 à 9 et TLR11 à 13) [3].

Chaque type de TLR peut se lier sélectivement à un type de molécule, un ligand ou agoniste, qui peut être endogène ou exogène. Par exemple, le lipopolysaccharide (LPS — molécule de la membrane externe des bactéries à Gram négatif) est un agoniste du récepteur membranaire TLR4, alors que l'ARN double brin (molécule virale) se lie en intracellulaire au récepteur endosomal TLR3. Le contact d'un ligand avec le TLR correspondant conduit à l'homodimérisation ou à l'hétérodimérisation de deux molécules TLRs, ce qui active une (des) voie(s) de signalisation intracellulaire qui porte(nt) le message vers le noyau. Ces voies de signalisation aboutissent à l'activation, dans le noyau, de facteurs de transcription [3]. Par exemple, les voies de signalisation conduisent à la transcription de gènes codants pour des cytokines en lien avec l'inflammation (voies NF- κ B-dépendantes) ou des gènes codants pour des interférons de type I. Il est fondamental de comprendre que la réponse biologique issue de ce processus n'est pas une réponse binaire invariante. En effet, si l'on prend l'exemple des agents infectieux, ceux-ci sont porteurs de plusieurs PAMPs, et de ce fait, leur contact auprès de la muqueuse respiratoire va potentiellement générer l'activation de plusieurs types de PRR sur une même cellule (épithéliale ou macrophage ou autre cellule présente porteuse de PRR). Deuxièmement, la réponse cellulaire induite n'est pas non unique et stéréotypée : elle va dépendre notamment des types de PRR activés, va varier selon le type de cellule considéré et sera finement autorégulée [4,5]. Enfin, il est important de noter qu'en plus de cette variabilité de détection et de réponse il existe aussi des redondances dans les réponses induites. Plusieurs PRR vont ainsi pouvoir reconnaître le même motif moléculaire PAMP ou DAMP, et plusieurs voies de signalisation vont pouvoir aboutir à la même réponse [4]. Compte tenu de l'importance de ces voies pour la survie, ces redondances ont été progressivement sélectionnées dans l'évolution permettant de pallier d'éventuels défauts de détection ou de réponse sur une voie. Au final, avec relativement peu de types de récepteurs et de voies de signalisation d'aval, les capacités de détection et de réponse sont en fait extrêmement variées et modulables, et adaptées aux différentes agressions microbiologiques que peut subir la muqueuse respiratoire. On comprend ainsi que l'expression « non spécifique » fréquemment utilisée jusqu'à récemment pour caractériser la réponse immunitaire innée est actuellement remise en cause.

Sécrétion de médiateurs de la réponse inflammatoire

La reconnaissance de PAMPs/DAMPs par les PRRs est ainsi, pour la cellule épithéliale, une voie majeure pour la production

et la sécrétion de médiateurs inflammatoires et notamment la production des cytokines qui sont elles-mêmes divisées en plusieurs familles. On peut citer notamment les familles du TNF α , de l'IL-6, de l'IL-1 (IL-1, IL-18), des interférons (IFN) de type I, de l'IL-10 et des chémokines. Ces dernières sont une famille de cytokines de faible poids moléculaire (8 à 14 kDa). Elles sont impliquées dans le trafic (d'où leur nom : *CHEM*Otactic *cytoKINES*) et l'activation cellulaire, aussi bien en condition physiologique que pathologique (inflammation, organogénèse, angiogénèse, diffusion métastatique, polarisation de la réponse immunitaire, etc.). Leur sécrétion dans un contexte infectieux induit la migration de cellules immunitaires vers le pathogène (Fig. 2). On dénombre une quarantaine de chémokines qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs couplés à des protéines G, présents sur de très nombreux types cellulaires. Les cellules épithéliales ont la capacité de sécréter des médiateurs inflammatoires et de participer au recrutement des cellules immunitaires (Tableau 1).

Les cellules épithéliales ont également la capacité de sécréter des médiateurs capables de réguler la réponse inflammatoire. En effet, celle-ci n'est pas sans conséquence sur l'épithélium respiratoire. Les protéases sécrétées par les cellules immunitaires (neutrophiles essentiellement) permettent la destruction des pathogènes, mais peuvent aussi contribuer à générer des dommages tissulaires [6]. De plus, l'œdème inflammatoire, secondaire à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et aux variations de pressions oncotiques de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire, n'est pas compatible avec la fonction première de cet épithélium : permettre les échanges gazeux entre capillaires et alvéoles. Les cellules épithéliales régulent donc aussi la réponse inflammatoire pour limiter les dommages tissulaires, notamment par la production de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le TGF β [7]. Enfin, il a plus récemment été mis en évidence des molécules dérivées d'acides gras polyinsaturés ayant un rôle actif dans la résolution des processus inflammatoires [8]. Ces molécules, regroupées sous le terme générique de « médiateurs pro-résolutifs », appartiennent à plusieurs classes, en fonction de leur origine biochimique : lipoxines, résolvines, protectines, marésines. La biosynthèse de ces médiateurs a lieu localement, sur le site de l'inflammation, par des interactions cellulaires (dont des interactions avec les cellules épithéliales respiratoires). Les effets biologiques de ces médiateurs pro-résolutifs sont notamment la diminution du recrutement des polynucléaires neutrophiles, l'induction de la phagocytose des cellules en nécrose ou apoptose ainsi que la stimulation de la régénération tissulaire [9].

Source de molécules antimicrobiennes

En plus de la production de médiateurs inflammatoires et chimiotactiques, les cellules épithéliales sécrètent de

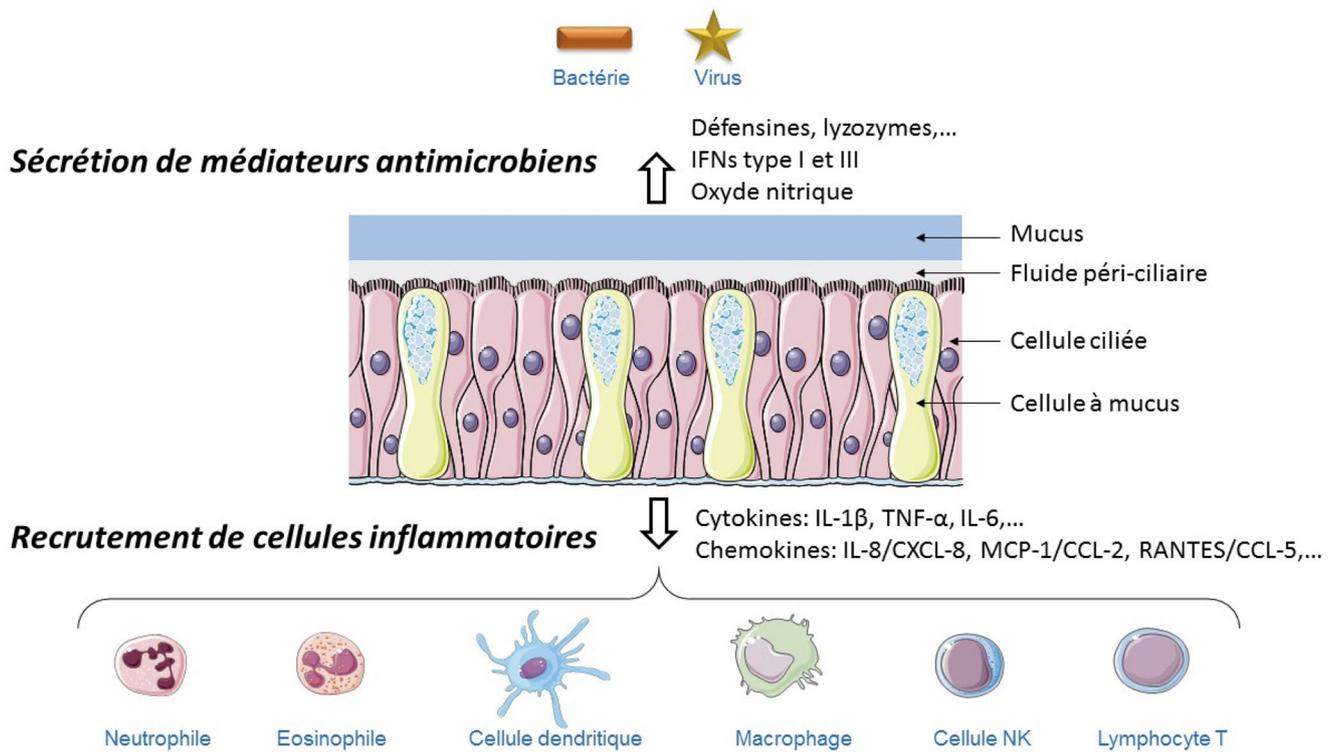


Fig. 2 Les mécanismes de défense de l'épithélium respiratoire. Les cellules épithéliales respiratoires modulent les réponses immunitaires en produisant des substances antimicrobiennes comme le lysozyme, les β-défensines et l'oxyde nitrique, et en sécrétant des cytokines et des chémokines qui permettent le recrutement de cellules inflammatoires

Tableau 1 Médiateurs principaux libérés par la cellule épithéliale respiratoire	
Médiateurs dérivés de l'acide arachidonique	Prostaglandine (PG) E ₂ , PGI ₂ , PGF ₂ , leucotriène (LT) B ₄ , LTC ₄ , <i>platelet activating factor</i> (PAF)
Cytokines	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> (TNF-α), interférons (IFN) type I et II, IL-1β, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-16, <i>transforming growth factor</i> (TGF)-β, <i>thymic stromal lymphopoietin</i> (TSLP)
Chimiokines	Gro-α/CXCL-1, ENA-78/CXCL-5, IL-8/CXCL-8, TARC/CCL-17, <i>monocyte chemoattractant protein 1</i> (MCP-1)/CCL-2, MIP-2, eotaxin-1/CCL-11, eotaxin-2/CCL-24, RANTES/CCL-5, <i>macrophage inflammatory proteins 1</i> (MIP-1α)/CCL-3, MIP-3α/CCL-20
Molécules antimicrobiennes	Lysozyme, lactoferrine, défensines, lectines du surfactant (SP-A, SP-D)
Facteurs de croissance	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (GM-CSF), G-CSF
Facteurs du complément	C2, C3, C4, C5
Mucines	
Dérivés de l'oxygène	NO

nombreuses molécules avec des propriétés antimicrobiennes. Ces molécules peuvent être de petits peptides cationiques comme les α- et β-défensines (BD), le LL-37 et le SLPI (*secretory leukocyte proteinase inhibitor*) ou des protéines antimicrobiennes plus importantes comme le lysozyme et la lactoferrine. Les défensines sont probablement les peptides antimicrobiens les mieux caractérisés [10]. Les cellules épithéliales pulmonaires sécrètent principalement des BD.

La BD-1 humaine (hBD-1) est exprimée de façon constitutive, alors que les expressions des hBD-2,3,4 sont inducibles par des PAMPs ou des médiateurs inflammatoires. À titre d'exemple, l'hBD-2 est augmentée d'un facteur 8 à 10 dans les fluides respiratoires lors d'une pneumonie communautaire aiguë [11]. Le spectre d'activité antimicrobienne est très large pour ces différents peptides. Le mode d'action peut être synergique avec d'autres molécules de défense de

l'hôte, comme le lysosyme ou la lactoferrine. Le large spectre de cibles (bactéries, champignons, virus) est permis par le mode d'action aspécifique de celles-ci. Brièvement, ces petits peptides chargés positivement viennent se fixer par interaction électrostatique sur les charges négatives des parois microbiennes, puis déstabilisent ces enveloppes en formant des pores, ce qui permet de détruire les micro-organismes [12]. Cependant, ces peptides antimicrobiens ont d'autres effets biologiques : ils peuvent en effet moduler la réponse pro- ou anti-inflammatoire [10].

Les cellules épithéliales sécrètent également des protéines antimicrobiennes, avec des poids moléculaires plus élevés (15–80 kDa). Parmi elles, le lysozyme hydrolyse le peptidoglycane, entraînant la lyse des bactéries à Gram négatif. La lactoferrine, présente en forte concentration dans le mucus bronchique, séquestre le fer et diminue sa disponibilité, freinant alors la croissance de certaines bactéries. La lactoferrine a également des propriétés bactéricides directes et antivirales [13,14].

L'épithélium respiratoire, en plus d'exprimer des PRRs membranaires comme discuté précédemment, peut sécréter des récepteurs solubles, notamment des collectines dont les plus étudiées sont les *surfactant protein-A* et *-D* (SP-A et SP-D). Leur liaison avec les pathogènes permet leur opsonisation et leur neutralisation par agglutination.

Certaines cellules épithéliales glandulaires produisent des glycoprotéines appelées mucines qui sont le principal constituant du mucus qui tapisse la muqueuse respiratoire. En plus d'adhérer aux micro-organismes pour favoriser leur clairance via l'ascenseur mucociliaire, ces mucines peuvent avoir un effet antimicrobien direct ou transporter d'autres molécules antimicrobiennes [15].

Enfin, les cellules épithéliales sont capables de produire des dérivés réactifs de l'oxygène ayant également une activité antimicrobienne.

Régulation de la réponse immunitaire de la muqueuse respiratoire

Le contact permanent avec des agresseurs extérieurs potentiels implique qu'il y ait une régulation permanente et fine de la réponse de la muqueuse à la détection de ses agressions. De très nombreux acteurs cellulaires et moléculaires participent à cette régulation de la réponse immunitaire, en situation physiologique ou pathologique. En se gardant de toute vision téléologique, le « but » est donc, *in fine*, de maintenir l'intégrité et l'homéostasie du tissu [16]. L'étude de ces mécanismes dépasse donc largement le cadre de cette revue, et ce sont plutôt les concepts généraux de réponse inflammatoire physiologique, de tolérance à l'agression et de contrôle de l'inflammation qui seront abordés ici.

Ainsi, en situation physiologique, il semble qu'il existe une certaine « hyporéactivité » de la muqueuse respiratoire,

notamment concernant les stimulations microbiennes. Il existe, également, à l'état physiologique, une réponse constitutive représentée par la production locale par les cellules épithéliales de peptides antimicrobiens, de mucines, d'IgA qui permettent de limiter la quantité d'agents microbiens au contact direct de la muqueuse. L'ensemble de ces phénomènes permettent de maintenir l'homéostasie locale, en évitant d'induire une réponse inflammatoire importante, avec une relative tolérance immunitaire vis-à-vis de la présence d'agents microbiens dans les voies aériennes [17].

Cependant, lorsqu'un agent microbien est présent en quantité importante et/ou est détecté dans un compartiment inapproprié (en intracellulaire ou au pôle basal de l'épithélium par exemple), une réponse inflammatoire inductible sera déclenchée. Mais il ne s'agit pas non plus d'une réponse binaire : il existe plusieurs niveaux d'intensité de réponse inflammatoire et qui n'impliquent pas systématiquement les mêmes acteurs cellulaires immunitaires. La muqueuse respiratoire va ainsi adapter le niveau de réponse au niveau et au type d'agression détecté. Les cellules épithéliales (et les macrophages alvéolaires) sont ainsi les premiers à répondre à l'agression, et, par la production de cytokines, ils peuvent engager rapidement d'autres acteurs de la réponse inflammatoire innée, dont le profil va varier en fonction de la nature de l'agression (bactérienne intra- ou extracellulaire, virale, parasitaire) et de son intensité [18]. En effet, comme mentionné plus haut, la réponse inflammatoire induite va également potentiellement générer elle-même des dégâts tissulaires (par exemple, les protéases des polynucléaires neutrophiles). Ces dégâts sont tolérables s'ils sont limités et maîtrisés et s'ils ne dépassent pas ceux causés par l'agent agresseur initial. L'organisme doit donc être capable d'activer une réponse immunitaire qui soit adaptée et proportionnée à l'agression. Les cellules présentes au sein de la muqueuse respiratoire, qui induisent une réponse inflammatoire, sont également équipées pour pouvoir la limiter : nous l'avons vu pour les cellules épithéliales, il en va de même pour les macrophages alvéolaires, dont le phénotype peut être pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire selon l'environnement et les besoins. La tolérance aux dégâts liés à l'infection et à ceux liés à la réponse inflammatoire elle-même est donc tout aussi fondamentale que l'efficacité de la réponse anti-infectieuse en elle-même [19,20].

Concernant les mécanismes ultimes de régulation de la réponse inflammatoire de la muqueuse respiratoire, deux cytokines méritent d'être abordées ici : l'IL-17 et l'IL-22. Ces deux cytokines, au niveau pulmonaire, sont largement produites par des contingents cellulaires innés découverts relativement récemment. Ces cellules appartiennent à la réponse immunitaire innée, mais elles possèdent des traits ontogéniques communs avec la lignée lymphoïde : il s'agit essentiellement des lymphocytes $T\gamma\delta$, des cellules NKT (de l'anglais *natural killer T cell*) et des *innate lymphoid cells* de type 3. En cas d'agression pulmonaire, et notamment

d'origine microbienne, leur production peut être très rapidement importante. L'action conjointe de ces deux cytokines aboutit localement à amplifier la réponse inflammatoire en augmentant la réponse inflammatoire, notamment par le recrutement de polynucléaires neutrophiles [21].

L'IL-22 a des caractéristiques importantes pour nos problématiques. En effet, outre son action pro-inflammatoire lorsqu'elle agit conjointement avec l'IL-17, elle possède des propriétés de réparation tissulaire lorsqu'elle est localement produite seule. Par ailleurs, il s'agit de la seule cytokine dont les récepteurs sont présents quasi exclusivement sur les cellules épithéliales et absents sur les cellules leucocytaires. Ainsi, la production d'IL-22 permet la reconstitution de l'épithélium et donc le maintien de l'intégrité du tissu [22].

Épithélium respiratoire en situation d'agression

Le double rôle de l'épithélium, « senseur » et effecteur immunitaire, le place au cœur de nombreuses situations pathologiques respiratoires, dont nous allons aborder des exemples en pratique clinique en réanimation.

Altérations et réponses de l'épithélium respiratoire lors de pathologies inflammatoires

Aggression aiguë infectieuse : de la pneumonie au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le SDRA faisant suite à une pneumonie grave est une situation prototypique avec une agression importante de la muqueuse respiratoire par l'agent infectieux, induisant une réponse inflammatoire majeure qui elle-même est responsable de dégâts tissulaires importants. L'ensemble concourt notamment à une altération de la membrane alvéolocapillaire, avec augmentation de sa perméabilité, aboutissant à un œdème alvéolaire. Ces dégâts tissulaires sont à l'origine de la libération de DAMPs qui s'ajoutent aux PAMPs issus de l'infection et entretiennent un cercle vicieux qui amplifie la réponse inflammatoire. Le SDRA est ainsi un bon exemple de la traduction clinique d'une inflammation pulmonaire autoamplifiée et dérégulée. Le polynucléaire neutrophile est probablement une cellule clé dans l'immunopathologie du SDRA, de par son arsenal à haut potentiel de dégâts collatéraux [23]. Cependant, de nombreux autres acteurs cellulaires de la réponse immunitaire ont plus récemment été impliqués, appartenant aussi bien à des contingents innés (macrophages, cellules dendritiques, populations lymphocytaires innées) qu'adaptatifs (lymphocytes T régulateurs et *helper*). Leurs rôles restent encore à bien définir, mais il semble par exemple que les macrophages en situation de SDRA conservent un profil pro-inflammatoire et qu'il existe un déficit

fonctionnel de lymphocytes T régulateurs [24,25]. Concernant les populations lymphocytaires innées pulmonaires, un axe de recherche important semble se dessiner autour des sous-populations produisant l'IL-17 : des modèles animaux et des données chez l'homme montrent qu'il existe une augmentation d'IL-17 responsable du recrutement massif des polynucléaires neutrophiles dans les situations de SDRA [26,27].

Si l'épithélium est impliqué dans l'amplification de la réponse inflammatoire locale, c'est également un acteur majeur de sa résolution. Cela se fait par la production de cytokines anti-inflammatoires et des médiateurs lipidiques prorésolutifs abordés plus haut [28–30]. Par ailleurs, les cellules épithéliales sont également impliquées activement dans la limitation et la résorption de l'œdème alvéolaire par la régulation des jonctions intercellulaires et par l'activation de canaux de transport apicaux [31–33]. Enfin, l'initiation d'un processus de régénération tissulaire va également être nécessaire pour restaurer l'intégrité de la muqueuse en situation per- et postagressive. Dans ce cadre, l'IL-22 joue un rôle fondamental. Dans des modèles d'infections respiratoires grippales ou dans des modèles d'inflammation pulmonaire aiguë, l'IL-22 oriente les cellules épithéliales vers un profil de réparation et stimule la régénération tissulaire [34–36]. À l'inverse, un déficit de la voie IL-22 entraîne une altération de la résolution des dommages épithéliaux postagressifs dans ces modèles. Dans les SDRA graves et persistants, ce sont ces processus de contrôle des dégâts tissulaires et de réparation qui sont également mis en défaut. Logiquement, des perspectives thérapeutiques utilisant la voie de signalisation IL-22 ont été proposées et sont encourageantes [37,38]. Il faut cependant noter qu'un excès d'expression de cette voie de signalisation peut être associé à des pathologies tumorales pulmonaires [39].

Aggression chronique inflammatoire : bronchopneumopathie chronique obstructive et exacerbations aiguës

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par des altérations fonctionnelles et structurales majeures au sein des voies aériennes. La muqueuse respiratoire est le siège d'une inflammation chronique, le plus souvent initialement déclenchée par l'exposition chronique à la fumée de cigarette. Cependant, le stress oxydatif localement généré et la destruction tissulaire sont, avec la fumée de cigarette, autant de « signaux de danger », des DAMPs, qui vont amplifier la réponse inflammatoire locale. De plus, la fumée de cigarette va avoir une action toxique directe sur l'épithélium, induisant une augmentation de perméabilité capillaire et une mort cellulaire épithéliale générant de nouveaux DAMPs [40]. Ainsi, le microenvironnement de l'ensemble des cellules résidentes du tissu pulmonaire, dont les cellules

épithéliales, est hautement pro-inflammatoire, conduisant à un recrutement massif et chronique de polynucléaires neutrophiles puis des contingents cellulaires de la réponse immunitaire adaptative [41–44]. Ces cellules recrutées vont amplifier localement la réponse inflammatoire, aggravant encore l'agression épithéliale. Les conséquences au niveau épithélial sont, outre la destruction tissulaire, un remodelage avec une hyperplasie malpighienne, une augmentation des cellules à mucus et une raréfaction des cellules ciliées, et également pour les voies aériennes distales (bronchioles), une hypersécrétion de mucus et une raréfaction des cellules ciliées.

De façon quelque peu contre-intuitive au premier abord, le recrutement de cellules immunitaires et l'environnement pro-inflammatoire de la BPCO ne favorisent pas la réponse anti-infectieuse locale, au contraire. En effet, il est bien établi que les patients atteints de BPCO souffrent d'infections bronchopulmonaires plus fréquentes et plus graves que la population générale [45]. Si l'altération de la clairance mucociliaire est un des mécanismes permettant d'expliquer ces surinfections, elle est loin d'être le seul. Il existe un déficit immunitaire local dont les mécanismes sont incomplètement compris [46]. La cellule épithéliale semble jouer un rôle fondamental dans ce défaut de défense. En effet, plusieurs travaux montrent que la production de peptides antimicrobiens est altérée chez les patients atteints de BPCO [11,47,48]. Cette altération de la production de peptides antimicrobiens pourrait notamment avoir pour origine une altération de la voie IL-22 qui régule normalement leur production, via le clivage protéolytique du récepteur à l'IL-22 par les protéases des polynucléaires neutrophiles massivement recrutés et activés au cours de la BPCO [6].

Agression épithéliale par la ventilation mécanique

Lors de la ventilation mécanique, invasive ou non, l'insufflation du ventilateur va entraîner une contrainte sur la muqueuse respiratoire et sur le squelette fibroélastique du parenchyme pulmonaire. Cette contrainte va générer une tension de sens opposé (*stress*) et, en fonction de l'élasticité du système, engendrer la déformation du système (*strain*). Cette déformation est particulièrement supportée par la matrice extracellulaire. La cellule épithéliale subit elle-même les déformations appliquées à la matrice extracellulaire du fait de ses molécules transmembranaires liées à la fois à la matrice extracellulaire et au cytosquelette, notamment les intégrines. Ces intégrines interviennent ainsi comme senseurs des contraintes appliquées à la matrice extracellulaire (*mechanosensing*) [49]. De même, l'étirement de la membrane plasmique des cellules sous contrainte peut directement influencer le comportement de certaines protéines ou canaux ioniques mécanosensibles présents sur les membranes cellulaires. L'activation de ces différents sen-

seurs mécaniques va induire un signal biologique intracellulaire (activation de voie de transduction du signal, modification des flux calciques intracellulaires, etc.). Ce phénomène est nommé mécano-transduction [50,51]. Lors de la ventilation mécanique et dans certaines conditions (cf. infra), la contrainte physique appliquée peut devenir trop importante et pathologique. Cela engendrera une mécano-transduction conduisant à la production locale de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène [52–55]. À l'extrême, lorsque le niveau de stress est conséquent, la mécano-transduction peut induire des phénomènes de mort cellulaire (épithéliale) par apoptose ou nécrose [50]. Il est probable qu'en situation pathologique viennent s'ajouter de surcroît des dommages physiques directs à la membrane plasmique, liés à son étirement excessif. De même, à l'échelle tissulaire, la contrainte physique d'une déformation importante peut également générer des lésions de la membrane basale et des ruptures de jonctions intercellulaires. Au final, les éléments issus de la dégradation de ces structures, les dégâts cellulaires et les cellules nécrotiques sont autant de DAMPs qui vont contribuer à l'amplification de la réponse inflammatoire locale [56]. Cette réponse inflammatoire à un *stress/strain* important lié à la ventilation mécanique a ainsi été dénommée *biotrauma* [57]. Ce phénomène a été initialement mis en évidence sur des modèles expérimentaux extrêmes de poumons sains ventilés à très haut volume courant (> 20 ml/kg). Il semble rester valide dans des modèles plus proches de la réalité clinique employant une ventilation à volume courant modéré, mais sur poumons pathologiques. Les agressions pulmonaires initiales peuvent alors être le fait d'une inflammation ou de modifications locales des contraintes physiques sur la muqueuse respiratoire (œdème, atélectasie, condensation) [58–61]. C'est sur ces principes physiopathologiques que sont fondées les stratégies de réduction de volume courant employées, en particulier lors des SDRA.

L'épithélium respiratoire a donc clairement une place stratégique dans la pathogenèse des lésions de *biotrauma*. L'épithélium respiratoire va ainsi, d'une part, intégrer les contraintes physiques par ses capacités de *mechanosensing* ainsi que par le niveau d'inflammation local de son microenvironnement et, d'autre part, contribuer à la réponse inflammatoire soit directement via la mécano-transduction, soit indirectement via les DAMPs libérés.

Conclusion

La muqueuse respiratoire a un rôle majeur dans les mécanismes impliqués dans l'homéostasie pulmonaire. Cependant, il existe de nombreuses situations en réanimation, où plusieurs modalités d'agressions ont des effets synergiques et aboutissent à une immunopathologie délétère pour le patient.

Typiquement, le *primum movens* inflammatoire de l'épithélium, qu'il soit aigu (pneumonie par exemple) ou chronique (BPCO), peut être amplifié par des effets collatéraux de la prise en charge thérapeutique du patient, spécifiquement, lors de la ventilation mécanique. Les altérations de l'épithélium respiratoire ont notamment pour conséquences des dysfonctions de clairance anti-infectieuse et de réparation tissulaire de la muqueuse respiratoire.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Voynow JA, Rubin BK, (2009) Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 135: 505–512
2. Mogensen TH, (2009) Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 22: 240–273
3. Kawai T, Akira S, (2011) Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 34: 637–650
4. Nish S, Medzhitov R, (2011) Host defense pathways: role of redundancy and compensation in infectious disease phenotypes. *Immunity* 34: 629–636
5. Cao X, (2016) Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol* 16: 35–50
6. Guillon A, Jouan Y, Brea D, Gueugnon F, Dalloneau E, Baranek T, Henry C, Morello E, Renaud JC, Pichavant M, Gosset P, Courty Y, Diot P, Si-Tahar M, (2015) Neutrophil proteases alter the interleukin-22-receptor-dependent lung antimicrobial defence. *Eur Respir J* 46: 771–782
7. Eisele NA, Anderson DM, (2011) Host defense and the airway epithelium: frontline responses that protect against bacterial invasion and pneumonia. *J Pathog* 2011: 1–16
8. Serhan CN, (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510: 92–101
9. Basil MC, Levy BD, (2015) Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 16: 51–67
10. Mansour SC, Pena OM, Hancock R, (2014) Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends Immunol* 35: 443–450
11. Herr C, Beisswenger C, Hess C, Kandler K, Suttorp N, Welte T, Schroeder JM, Vogelmeier C; Bals R for the CAPNETZ Study Group, (2009) Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax* 64: 144–149
12. Bals R, (2000) Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res* 1: 141–150
13. Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ, Dickey BF, (2010) Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 72: 413–435
14. Varelle M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N, (2011) The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 24: 210–229
15. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA, (2008) Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol* 1: 183–197
16. Medzhitov R, (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454: 428–435
17. Weitnauer M, Mijošek V, Dalpke AH, (2015) Control of local immunity by airway epithelial cells. *Mucosal Immunol* 9: 287–298
18. Iwasaki A, Medzhitov R, (2015) Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 16: 343–353
19. Soares MP, Gozzelino R, Weis S, (2014) Tissue damage control in disease tolerance. *Trends Immunol* 35: 483–494
20. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP, (2012) Disease tolerance as a defense strategy. *Science* 335: 936–941
21. McAleer JP, Kolls JK, (2014) Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev* 260: 129–144
22. Kumar P, Rajasekaran K, Palmer JM, Thakar MS, Malarkannan S, (2013) IL-22: an evolutionary missing-link authenticating the role of the immune system in tissue regeneration. *J Cancer* 4: 57–65
23. Grommes J, Soehnlein O, (2011) Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 17: 293–307
24. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR, (2014) Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 306: L709–L725
25. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, West EE, Willett MH, Britos MF, Pipeling MR, Brower RG, Tudor RM, McDyer JF, King LS, (2009) CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest* 119: 2898–2913
26. Mikacenic C, Hansen EE, Radella F, Gharib SA, Stapleton RD, Wurfel MM, (2015) Interleukin-17A is associated with alveolar inflammation and poor outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 44: 496–502
27. Li C, Yang P, Sun Y, Li T, Wang C, Wang Z, Zou Z, Yan Y, Wang W, Wang C, Chen Z, Xing L, Tang C, Ju X, Guo F, Deng J, Zhao Y, Yang P, Tang J, Wang H, Zhao Z, Yin Z, Cao B, Wang X, Jiang C, (2012) IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res* 22: 528–538
28. Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M, Croze RH, Carlo T, Pfeffer MA, Levy BD, (2013) Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol* 6: 256–266
29. Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD, (2005) Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J Immunol* 174: 5033–5039
30. Sun W, Wang ZP, Gui P, Xia W, Xia Z, Zhang XC, Deng QZ, Xuan W, Marie C, Wang LL, Wu QP, Wang T, Lin Y, (2014) Endogenous expression pattern of resolvin D1 in a rat model of self-resolution of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome and inflammation. *Int Immunopharmacol* 23: 247–253
31. Bhattacharya J, Matthay MA, (2013) Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol* 75: 593–615
32. Koval M, (2013) Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. *Annu Rev Physiol* 75: 551–567
33. Matthay MA, (2014) Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1301–1308
34. Pociask DA, Scheller EV, Mandalapu S, McHugh KJ, Enelow RI, Fattman CL, Kolls JK, Alcorn JF, (2013) IL-22 is essential for lung epithelial repair following influenza infection. *Am J Pathol* 182: 1286–1296
35. Paget C, Ivanov S, Fontaine J, Renneson J, Blanc F, Pichavant M, Dumoutier L, Ryffel B, Renaud JC, Gosset P, Gosset P, Si-Tahar M, Faveeuw C, Trottein F, (2012) 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* 287: 8816–8829

36. Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D, (2010) Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 207: 1293–1305
37. Hoegl S, Bachmann M, Scheiermann P, Goren I, Hofstetter C, Pfeilschifter J, Zwissler B, Muhl H, (2011) Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44: 369–376
38. Qiao YY, Liu XQ, Xu CQ, Zhang Z, Xu HW, (2016) Interleukin-22 ameliorates acute severe pancreatitis-associated lung injury in mice. *World J Gastroenterol* 22: 5023–5032
39. Guillon A, Gueugnon F, Mavridis K, Dalloneau E, Jouan Y, Diot P, Heuzé-Vourc'h N, Courty Y, Si-Tahar M, (2016) Interleukin-22 receptor is overexpressed in nonsmall cell lung cancer and portends a poor prognosis. *Eur Respir J* 47: 1277–1280
40. Tosiek MJ, Bader SR, Gruber AD, Buer J, Gereke M, Bruder D, (2012) CD8(+) T cells responding to alveolar self-antigen lack CD25 expression and fail to precipitate autoimmunity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 47: 869–878
41. Churg A, Wright JL, (2007) Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive lung disease. In: *Models of exacerbations in asthma and COPD*. Karger, Basel, pp 113–125
42. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS, (2006) Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 991–998
43. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, (1997) Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 852–857
44. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, (1999) CD8+ ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 711–717
45. Sethi S, Murphy TF, (2008) Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359: 2355–2365
46. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR, (2011) New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 378: 1015–1026
47. Zhang W, Case S, Bowler RP, Martin RJ, Jiang D, Chu HW, (2011) Cigarette smoke modulates PGE(2) and host defence against *Moraxella catarrhalis* infection in human airway epithelial cells. *Respirology* 16: 508–516
48. Mallia P, Footitt J, Sotero R, Jepson A, Contoli M, Trujillo-Torralbo MB, Kebabdzic T, Aniscenko J, Oleszkiewicz G, Gray K, Message SD, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM, Papi A, Stanciu LA, Elkin SL, Kon OM, Johnson M, Johnston SL, (2012) Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 1117–1124
49. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA, (2014) Mechano-transduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15: 802–812
50. Waters CM, Roan E, Navajas D, (2012) Mechanobiology in lung epithelial cells: measurements, perturbations, and responses. *Compr Physiol* 2: 1–29
51. Pruitt BL, Dunn AR, Weis WI, Nelson WJ, (2014) Mechano-transduction: from molecules to tissues. *PLoS Biol* 12: e1001996–7
52. Tremblay LN, Miatto D, Hamid Q, Govindarajan A, Slutsky AS, (2002) Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA. *Crit Care Med* 30: 1693–1700
53. Chapman KE, Sinclair SE, Zhuang D, Hassid A, Desai LP, Waters CM, (2005) Cyclic mechanical strain increases reactive oxygen species production in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L834–L841
54. Hammerschmidt S, Kuhn H, Sack U, Schlenkska A, Gessner C, Gillissen A, Wirtz H, (2005) Mechanical stretch alters alveolar type II cell mediator release toward a proinflammatory pattern. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33: 203–210
55. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD, (1999) Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 277: L167–L173
56. Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, Wieland CW, (2011) Bench-to-bedside review: damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 15: 235
57. Tremblay LN, Slutsky AS, (1998) Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 110: 482–488
58. Dhanireddy S, Altemeier WA, Matute-Bello G, O'Mahony DS, Glenny RW, Martin TR, Liles WC, (2006) Mechanical ventilation induces inflammation, lung injury, and extrapulmonary organ dysfunction in experimental pneumonia. *Lab Invest* 86: 790–799
59. Altemeier WA, Matute-Bello G, Gharib SA, Glenny RW, Martin TR, Liles WC, (2005) Modulation of lipopolysaccharide-induced gene transcription and promotion of lung injury by mechanical ventilation. *J Immunol* 175: 3369–3376
60. Perlman CE, Bhattacharya J, (2007) Alveolar expansion imaged by optical sectioning microscopy. *J Appl Physiol* 103: 1037–1044
61. Perlman CE, Lederer DJ, Bhattacharya J, (2011) Micromechanics of alveolar edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44: 34–39