L'annuaire du Collège de France
Cours et travaux

116 | 2018
Annuaire du Collège de France 2015-2016

Microbiologie et maladies infectieuses

Philippe Sansonetti

Édition électronique
URL : https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12822
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12822
ISBN : 978-2-7226-0483-4
ISSN : 2109-9227

Éditeur
Collège de France

Édition imprimée
Date de publication : 15 juin 2018
Pagination : 173-181
ISBN : 978-2-7226-0482-7
ISSN : 0069-5580

Référence électronique
Philippe Sansonetti, « Microbiologie et maladies infectieuses », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 116 | 2018, mis en ligne le 02 juillet 2018, consulté le 22 août 2022. URL : http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12822 ; DOI : https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12822

Tous droits réservés

MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Philippe SANSONETTI

Membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur au Collège de France

Mots-clés : microbes, microbiologie, maladies infectieuses

La série de cours et séminaires « L'homme et les microbes : ultimes défis » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (http://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/course-2015-2016.htm), ainsi que le colloque « Communication among complex microbial populations and their host » (http://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/symposium-2015-2016.htm).

ENSEIGNEMENT

COURS – L'HOMME ET LES MICROBES : ULTIMES DÉFIS

Introduction

L'objectif de cette série de cours et des séminaires en rapport était, après sept années d'enseignement de la discipline, de refaire un point d'étape de l'évolution de la microbiologie et des maladies infectieuses et de dégager des tendances en matière de progrès de la recherche et d'émergence de problématiques médicales, dont l'intégration donnerait lieu à la définition d'un certain nombre de défis structurant les enseignements à venir. Ces défis peuvent se résumer ainsi.

La microbiologie devient globale. Un pathogène ne peut infecter un hôte que dans le contexte de prédation d'une niche souvent déjà occupée par un microbiote, c'est-à-dire une flore complexe dont il devient vital de comprendre les grands équilibres, la résilience et leurs mécanismes. Ce défi fut par ailleurs illustré par l'organisation d'un symposium international intitulé : « Communication among complex microbial populations and their host ». Un effort particulier fut dédié à la compréhension des mécanismes de compétition entre microbes et à la connaissance des effecteurs dédiés

à la survie dans ce contexte : mécanismes d'agression, de défense, compétition métabolique, etc.

Les bactéries deviennent multirésistantes. Il s'agit d'un défi majeur dont vient de se saisir l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Au rythme actuel d'apparition de nouvelles résistances, nous pourrions perdre les antibiotiques dans les décennies à venir. Il est essentiel de comprendre les mécanismes de cette résistance, y compris le contexte global dans lequel elle survient. Les antibiotiques massivement utilisés, hors de la sphère clinique humaine et vétérinaire, sont devenus des polluants environnementaux imposant une pression sélective planétaire, intense et diffuse sur le monde microbien. Ils sélectionnent des mécanismes de résistance acquis secondairement et rapidement par les pathogènes humains et animaux, grâce à l'extraordinaire plasticité génétique des bactéries et à l'accroissement des opportunités d'échanges microbiens et intermicrobiens dans un monde globalisé. Il est aussi essentiel d'inventer des approches innovantes afin de contrôler et réduire l'utilisation des antibiotiques, d'éliminer les résistances elles-mêmes et de découvrir de nouveaux antibiotiques. Un agenda très chargé et urgentissime en découle.

Les vaccins génèrent une certaine défiance alors qu'ils sont plus que jamais indispensables. Ils permettent notamment de réduire la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire afin de protéger contre l'extension des résistances. Au-delà des vaccinations classiques, au Nord, comme au Sud, s'ouvrent de nouvelles opportunités vaccinales marquées par un accroissement d'efficacité protectrice et de tolérance, ainsi que par un degré croissant de personnalisation, au moins à l'échelle de certaines populations.

Un monde sans microbe ? Le défi dans ce domaine est de mieux connaître et apprécier la diversité et l'étendue des systèmes symbiotiques dans la nature. De nouvelles frontières se présentent et nécessitent une connaissance globale du monde microbien facilitée par les techniques de séquençage de nouvelle génération, l'ouverture sur de nouveaux écosystèmes, y compris marins, et l'établissement d'un cadre d'analyse écologique et moléculaire. C'est dans l'exploration de cette interface globale que se renouvelle la discipline microbiologique.

Cours 1 – Mécanismes assurant homéostasie et intégrité des populations microbiennes complexes

L'existence de communautés microbiennes complexes (multi-espèces) est davantage la règle que l'exception dans les environnements marins et terrestres comme dans les microbiotes associés à des organismes vivants (plantes et animaux). La « nouvelle microbiologie » s'est emparée de ce thème, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses où l'on est passé du concept classique, binaire : « un pathogène-un hôte », au concept de « ménage à trois » :« un pathogène-un microbiote-un hôte ». Il est indispensable de comprendre les bases génétiques et moléculaires qui régissent l'établissement, le maintien et la résilience de ces sociétés microbiennes, y compris la nature des pressions sélectives qui ont amené à leur constitution. La survie au sein des populations microbiennes complexes se fait au prix d'une compétition impitoyable pour des ressources nutritionnelles. Ce phénomène peut s'interpréter dans le contexte d'une extension des équations de Jacques Monod modélisant la relation entre concentration limitante de nutriments et

croissance bactérienne. Cette compétition va éventuellement générer des « alliances objectives », des symbioses, des mutualismes, dont la logique reste à déchiffrer : « loi du premier occupant », « effet de barrière ». Elle n'est cependant pas exclusivement de nature nutritionnelle, elle va aussi s'établir sur la base d'une « course aux armements ». Les mécanismes d'attaque et de défense entre les micro-organismes, dont les éléments principaux commencent à être identifiés, est un thème majeur de recherche mettant dans leur véritable perspective écologique des effecteurs comme les bactériophages et les colicines et révélant des systèmes complexes de défense et d'attaque comme CRISPR-Cas et les appareils de sécrétion de type 6. La crise de l'antibiorésistance est sans doute un dommage collatéral de cette « course aux armements » intermicrobienne, attisée par l'usage incontrôlé des antibiotiques. Un énorme impact médical de ces découvertes récentes est attendu.

Séminaire 1 – Communautés microbiennes complexes et défi de l'adaptation à l'environnement : l'union fait la force

Purificaçion Lopez-Garcia (CNRS et université Paris-Sud, Orsay)

La diversité extrême du monde microbien a créé, quelle que soit la niche écologique considérée, les conditions d'une vie communautaire. Celle-ci s'est structurée autour d'un certain nombre de symbioses dont l'intégration dicte non seulement les règles écologiques régissant ces communautés, mais impose aussi une pression sélective sur les micro-organismes participants et donc sur leur évolution. Trois aspects ont été largement développés au cours de ce séminaire : les symbioses microbiennes *sensu stricto* (phototrophes, hétérotrophes et chimiotrophes), les symbioses entre micro et macroorganismes (syntrophies comme le transfert d'azote et endosymbioses) et le rôle des symbioses dans l'origine des organites cellulaires eucaryotes comme le chloroplaste et la mitochondrie.

Cours 2 – Mécanismes de défense des microbes : antibiorésistance, le défi (1)

La présence environnementale d'antibiotiques et de gènes assurant contre eux une résistance est une expression darwinienne de la sélection naturelle dans le monde microbien. Le rôle majeur de la production d'antibiotiques par un micro-organisme dans les environnements naturels est de permettre la colonisation d'une niche ou la survie dans un univers polymicrobien complexe. La résistance peut ainsi être vue comme une réponse sélective à cette production par les bactéries productrices elles-mêmes ou leurs bactéries cibles. La crise actuelle de la multirésistance aux antibiotiques peut donc être vue comme une exacerbation d'un phénomène naturel causée par l'introduction massive d'antibiotiques « exogènes » dans l'environnement à partir du milieu du XX^{e} siècle. Cette introduction n'est pas uniquement médicale : ses excès s'étendent au domaine vétérinaire, à l'agriculture et à l'élevage. Faute de mesures drastiques, la flambée planétaire actuelle de la multirésistance pourrait nous priver, après un siècle miraculeux, d'un des outils le plus efficaces de la médecine. La flambée de l'antibiorésistance bénéficie de la richesse du « résistome », c'est-à-dire du répertoire global, humain, animal, environnemental, de gènes potentiels de résistance aux antibiotiques (20 000 ?), de l'efficacité de dissémination des vecteurs de ces gènes de résistance (plasmides, transposons, intégrons), et enfin de l'amplification du

phénomène par l'augmentation des échanges nationaux et internationaux. Parmi les mécanismes les plus préoccupants de cette épidémie de résistance figurent les carbapénémases, enzymes capables d'hydrolyser les bêta-lactamines de dernière génération à très large spectre et les pompes à efflux capables d'empêcher efficacement l'accès des antibiotiques à leurs cibles. L'Organisation mondiale de la santé a récemment saisi l'importance du risque, mais la réversion du processus sera longue et complexe, surtout au regard de la pauvreté de l'offre en matière de nouveaux antibiotiques.

Séminaire 2 – Pourquoi certaines bactéries ne deviennent-elles pas résistantes aux antibiotiques ?

Ivo Gomperts-Boneca (Institut Pasteur)

Certaines espèces bactériennes comme *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pyogenes* ne présentent pas d'augmentation significative de leur résistance à la pénicilline et ses dérivés en dépit de la tendance globale. La compréhension de cet « heureux » phénomène pourrait par ailleurs nous renseigner sur la signification écologique de la résistance et offrir des angles d'attaque intéressants pour son contrôle. Le métabolisme du peptidoglycane, la structure de base du mur bactérien, sa synthèse et son renouvellement sont au cœur de cette question. Ces bactéries se situent en effet, dans leur niche humaine, dans un équilibre complexe impliquant la bactérie, la définition de sa forme, sa physiologie et son métabolisme, la perception par l'hôte de ces bactéries et l'intensité de sa réponse (immunité innée, inflammation), la pression sélective des antibiotiques (bêta-lactamines dans ce cas) et la sélection consécutive de micro-organismes résistants du fait de la sélection de modifications dans les cibles que sont le effecteurs de la synthèse du peptidoglycane. Il apparaît que, dans ces espèces particulières, ces modifications ont un fort coût d'adaptation (« *fitness cost* ») qui s'avère contre-sélectif quant à la capacité de survie dans l'hôte et de résistance à ses défenses. Cette notion de coût d'adaptation très visible dans ces deux espèces est peut-être un phénomène plus général qu'il convient d'explorer et éventuellement d'exploiter afin de contre-sélectionner les bactéries porteuses de résistances multiples.

Cours 3 – Mécanismes de défense des microbes : antibiorésistance, le défi (2)

Les projections sont inquiétantes. Sans changement radical dans la dynamique d'extension actuelle de l'épidémie d'antibiorésistance, la mortalité liée aux maladies infectieuses devrait se situer largement en tête des causes de mortalité sur la planète d'ici 2050. D'un problème largement confiné à l'hôpital, l'antibiorésistance est devenue un problème écologique de dimension planétaire. Un exemple typique est l'apparition soutenue et l'extension non contrôlée des carbapénèmases. La résistance aux carbapénèmes concerne les bactéries à Gram négatif : entérobactéries (*E. coli, Klebsiella*), *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Elle domine à l'hôpital au cours des infections nosocomiales, est devenue une crise mondiale dans les dix années écoulées, y compris par son extension hors de l'hôpital. Sa dispersion est rapide, grâce à des supports génétiques versatiles combinant intégrons, transposons et plasmides portant des résistances multiples à d'autres antibiotiques et à des antiseptiques. La seule ressource thérapeutique alternative est un ancien antibiotique :

la colistine, mais des résistances portées par des plasmides viennent d'émerger en Chine dans des élevages de volailles et de bovins où cet antibiotique est utilisé massivement et sans contrôle. La guerre de l'antibiothérapie est en train d'être perdue. Il est urgent de développer des approches innovantes permettant d'éliminer spécifiquement les bactéries porteuses de carbapénèmases, et d'autres résistances critiques, voire d'exciser précisément les gènes de résistance. C'est un nouveau monde des maladies infectieuses qui s'ouvre sur une crise majeure et dont la prise en compte est prioritaire.

Séminaire 3 – Commensal ou pathogène, tout est-il écrit dans le génome ?

Erik Denamur (hôpital Bichat, Inserm et université Paris-Diderot)

Escherichia coli représente en une seule espèce une extraordinaire diversité de clones ayant évolué vers une spécialisation commensale ou pathogène (pathovars) sous l'effet de pressions sélectives mal connues si l'on excepte l'évidence d'un accroissement du phénotype mutateur en période d'exposition à des stress. Cette spécialisation n'est cependant pas uniquement liée à la survenue de mutation, elle est aussi l'effet de l'acquisition horizontale de gènes codant des fonctions spécifiques, en particulier dans la pathogénicité. *E. coli* présente de ce fait un énorme pangénome qui s'accroît à mesure que de nouveaux génomes sont séquencés. Il est donc passionnant de tenter de retracer le cheminement évolutif de cette spécialisation et d'identifier les facteurs qui l'ont facilitée. Il est tout aussi important de tenter de déchiffrer en combinant analyses de génomes et expériences *in vivo* ce que sont réellement les facteurs déterminant le coût d'adaptation à certaines niches.

Cours 4 – De la vaccination de masse à la vaccination personnalisée, rêve ou illusion ?

L'administration universelle du même groupe de vaccins à l'ensemble de la population, en l'absence de contre-indication, répond à un certain nombre de postulats assez approximatifs : chaque individu vacciné répondrait immunologiquement de manière identique (titre d'anticorps et réponse cellulaire) et présenterait des effets secondaires minimes. Chaque individu est exposé à un risque similaire par rapport à l'agent infectieux contre lequel il est vacciné, donc le titre et le nombre des doses administrées afin d'obtenir une réponse protectrice pourraient être identiques. Ce paradigme « simple » sous-tend le Programme élargi de vaccination (PEV), adopté par la plupart des nations. Il a néanmoins permis de bâtir au XX^{e} siècle une large couverture vaccinale amenant le contrôle – voire l'éradication pour la variole – de plusieurs endémies infectieuses, y compris dans des zones défavorisées de la planète où il est le modèle opérationnel de base. Il a globalement bien fonctionné si l'on excepte l'échec du BCG dans l'élimination de la tuberculose pulmonaire, particulièrement dans les régions défavorisées et à haute prévalence d'infection par le VIH. Restera-t-il le modèle de la vaccination au XXI^{e} siècle ? Subira-t-il des modifications, des inflexions vers la « personnalisation » et jusqu'à quel point ? La force du paradigme de la vaccination universelle est l'obtention d'une couverture exhaustive de la population, réduisant le nombre de cas individuels et induisant une « immunité de groupe » avec réduction du portage qui bloque la circulation de l'agent pathogène et permet d'envisager l'élimination de la maladie, voire l'éradication de l'agent étiologique. Il

existe des conditions à son succès : les effets secondaires doivent être limités au maximum afin de garantir l'acceptabilité (vaccin « risque zéro »), et le nombre de doses ne doit pas nécessiter de nombreux ajustements en fonction de l'histoire médicale et vaccinale des individus vaccinés. Ce paradigme fait également apparaître des faiblesses sur lesquelles il est bon de réfléchir afin de les traiter :
– une réalité individuelle : variété du risque individuel devant l'agent infectieux, variété de la qualité de la réponse immunitaire individuelle au vaccin, variété du risque individuel de réaction secondaire au vaccin ;
– une réalité sociétale médicale : les diverses composantes de la société nécessitent une certaine personnalisation des vaccins, notamment pour les nouveau-nés, les femmes en âge de procréer, les patients immunodéprimés, les personnes âgées ;
– une réalité socio-anthropologique : la société évolue avec une tendance à la primauté de l'individu sur la collectivité, une perte de mémoire générationnelle de la gravité des grandes endémies, une remise en cause de l'obligation vaccinale universelle, une crainte d'effets secondaires, une primauté du principe de précaution. Une permanence de la pauvreté (tiers-monde, quart-monde des pays industrialisés, migrations) crée de larges poches de non-vaccination. C'est à travers cette grille de lecture que doit être analysée la récente épidémie de rougeole en France ;
– une réalité microbiologique enfin : émergence de variants sérotypiques échappant aux vacccins actuels comme cela a été observé avec le pneumocoque ou le virus grippal.

Séminaire 4 – Les vaccinations pour les populations et les maladies négligées

Marie-Paule Kieny (Organisation mondiale de la santé)

Depuis la mise en place du Programme élargi de vaccination en 1974, des progrès considérables ont été réalisés dans la mise en place d'une couverture vaccinale large des populations pédiatriques dans les pays à bas revenus. 80 % des enfants dans le monde sont vaccinés. Des progrès ont également été faits dans l'introduction de plusieurs vaccins dans les programmes nationaux de vaccination. Des millions de décès ont été évités. Un nombre croissant de maladies sont maintenant évitables. Un progrès spectaculaire a été le contrôle récent de la méningite à méningocoque dans la ceinture sahélienne. Plusieurs nouveaux vaccins sont en préparation.

Malgré ces progrès, les défis demeurent énormes : la poliomyélite n'est toujours pas éradiquée, le coût des vaccins augmente, leur conservation nécessite plus de volume et d'équipements, les 20 derniers pourcents de couverture sont longs et difficiles à combler, asymptotiques pourrait-on dire. La durabilité du modèle est donc à consolider et les tensions géopolitiques au Moyen-Orient et en Afrique sahélienne ne facilitent pas la tâche.

Cours 5 – Un monde sans microbe : rêve ou cauchemar ?

Louis Pasteur pensait que la vie sans microbe serait impossible. Dans les décennies qui suivirent naquit la gnotoxénie, science de la vie en environnement stérile ou microbiologiquement contrôlé, qui démontra que la vie sans germe (axénique), contrairement à l'hypothèse de Louis Pasteur, était possible. On fantasma même sur l'homme de demain pur génétiquement et microbiologiquement, sur de futurs

astronautes axéniques ne faisant pas risquer aux planètes visitées la contamination par les microbes terriens. On fantasma moins lorsque l'on commença à réaliser qu'après tout Louis Pasteur n'avait pas tellement tort. Les animaux, particulièrement les souris, élevés de manière prolongée en isolateur axénique étaient hypotrophiques, souffrant de graves déficits nutritionnels et vitaminiques, leur système immunitaire était immature et les phases tardives de maturation de la barrière hémato-encéphalique et du cerveau retardées, donnant lieu à de sévères troubles du comportement. Brutalement libérés en environnements contaminés, de tels animaux seraient en grande détresse et mourraient sans doute avant d'avoir pu assembler un microbiote, même partiel. La coévolution a donc laissé au microbiote, en particulier intestinal, des fonctions majeures de nutrition, de maturation et maintien de l'état de veille du système immunitaire et de maturation du système nerveux central. Cette symbiose vitale a ses équivalents dans le monde végétal, l'exemple principal étant la capacité de fixation de l'azote fournie aux légumineuses par des bactéries exprimant une enzyme-clé : la nitrogénase. Un monde sans microbes serait certes viable mais si considérablement appauvri en diversité que sa durabilité serait en question.

Séminaire 5 – Les microbiotes marins : acteurs de la santé de la planète et marqueurs de la santé des océans

Chris Bowler (CNRS, Institut de biologie de l'École normale supérieure)

L'océan nous protège mais il est menacé. L'océan est une source d'innovations possibles pour la santé humaine ; la richesse et la diversité du microbiote océanique doivent être inventoriées.

Par la présence de cyanobactéries et de protistes comme les diatomées, l'océan est le principal puits de carbone et producteur d'oxygène de la planète. Les stress et les déséquilibres que lui imposent les schémas actuels de développement associés aux changements climatiques exposent les océans au risque de ne plus effectuer au niveau requis cette fonction primaire et bien d'autres. Production d'O_2, élimination du CO_2 et régulation thermique de la planète sont des facteurs directs essentiels affectant la santé humaine. Les effets indirects sont tout aussi importants : pêche et contamination des poissons et fruits de mer, transmission de toxines et de maladies infectieuses. Inversement, la biodiversité océanique peut être source de molécules innovantes dans une période où il est urgent de renouveler la composition des librairies de composés étudiées par les méthodes de criblage à haut débit. L'expédition Tara Océan a fourni depuis une dizaine d'années une quantité d'informations inégalée sur le microbiote océanique. 40 millions de gènes ont été séquencés dans les banques de données – dont le tiers était inconnu et correspond probablement à autant d'espèces nouvelles.

Cours 6 – Nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses : rêve ou réalité ?

Est-il justifié de commencer à parler de « période post-antibiotique » devant la menace de perte d'activité à terme de ces précieuses molécules, particulièrement si la découverte de nouvelles molécules bactéricides continue à stagner ? Quelles sont les options ?

Molécules anti-virulence, vaccins et immunisation passive, phagothérapie, stimulation des défenses immunitaires innées, bactéries tueuses comme

Bdellovibrio : même revisitées à l'aune de la biologie moderne, on pressent que ces approches peuvent proposer des applications de niche, mais ne peuvent prétendre à remplacer trait pour trait les antibiotiques. Nous sommes donc condamnés à découvrir de nouveaux antibiotiques. Les résultats des deux décennies écoulées dans ce domaine ont été extrêmement décevants. Il est clair que le paradigme de criblage à haut débit de librairies de composés issus de la chimie industrielle, s'il a pu fonctionner pour un certain nombre de pathologies non infectieuses, a échoué pour la découverte de nouveaux antibiotiques. Par ailleurs, l'analyse, même hautement résolutive, des produits du métabolisme des micro-organismes producteurs d'antibiotiques, comme les *Streptomyces*, produit systématiquement des molécules déjà connues. Au-delà de la mise en place de nouveaux partenariats publics-privés, académiques-industriels pour relancer significativement la recherche et le développement de nouvelles molécules, il convient d'ouvrir ou de consolider de nouvelles voies : découverte et capacité de culture de nouveaux micro-organismes, en particulier du sol et des océans, développement d'inhibiteurs de haute affinité des enzymes de résistance, particulièrement des bêta-lactamases à spectre élargi et des carbapénèmases. Le temps presse…

Séminaire 6 – Comment les bactéries déterminent leur forme : une cible pour de nouveaux antibiotiques ?

Rut Caballido-Lopez (INRA-Micalis)

La forme bactérienne est largement dépendante de la conformation du cytosquelette bactérien essentiellement formé par le peptidoglycane, une des cibles privilégiées des antibiotiques. La biologie fondamentale de la forme bactérienne, de par son niveau de résolution, est susceptible de fournir de nouvelles cibles au sein du métabolisme du peptidoglycane et des systèmes qui lui sont associés comme la division bactérienne, la mise en place de molécules de surface, etc.

Symposium – *Communication among complex microbial populations and their host*

Symposium organisé à l'amphithéâtre Marguerite de Navarre, le 30 et 31 mai 2016, en collaboration avec le Peter Wall Institute for Advanced Studies (University of British Columbia, Vancouver). Comité scientifique : Karina Xavier (Fondation Gulbekian), Brett Finlay (PWIAS), Jean-Marc Ghigo (Institut Pasteur), Philippe Sansonetti (Collège de France). Au total : 22 orateurs internationaux, Europe, États-Unis, Canada.

L'objectif du symposium était de faire un point d'étape sur les mécanismes génétiques, moléculaires, métaboliques, ainsi que sur un certain nombre d'éléments comme les bactériocines, les bactériophages et certains appareils de sécrétion régissant la constitution, l'équilibre, la résilience et l'altération de la composition des flores microbiennes complexes. Ce symposium a pu en donner une vision très synthétique et s'est poursuivi le 1er juin 2016 en présence d'un petit groupe d'orateurs à la fondation Hugot.

PUBLICATIONS

ARTICLES

ARENA E.T., CAMPBELL-VALOIS F.-X., TINEVEZ J.-Y., NIGRO G., SACHSE M., MOYA-NILGES M., NOTHELFER K., MARTEYN B., SHORTE S.L. et SANSONETTI P.J., « Bioimage analysis of *Shigella* infection reveals targeting of colonic crypts », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, nº 25, 2015, E3282-E3290, DOI : 10.1073/pnas.1509091112.

BROWN E.M., WLODARSKA M., WILLING B.P., VONAESCH P., HAN J., REYNOLDS L.A., ARRIETA M.-C., UHRIG M., SCHOLZ R., PARTIDA O., BORCHERS C.H., SANSONETTI P.J. et FINLAY B.B., « Diet and specific microbial exposure trigger features of environmental enteropathy in a novel murine model », *Nature Communications*, vol. 6, nº 7806, 2015, DOI : 10.1038/ncomms8806.

CAMPBELL-VALOIS F.-X., SACHSE M., SANSONETTI P.J. et PARSOT C., « Escape of actively secreting *Shigella flexneri* from atg8/lc3-positive vacuoles formed during cell-to-cell spread is facilitated by icsb and vira », *MBio*, 2015, vol. 6, nº 3, e02567-14, DOI : 10.1128/mBio.02567-14.

LHOCINE N., ARENA E.T., BOMME P., UBELMANN F., PRÉVOST M.-C., ROBINE S. et SANSONETTI P.J., « Apical invasion of intestinal epithelial cells by Salmonella typhimurium requires villin to remodel the brush border actin cytoskeleton », *Cell Host & Microbe*, vol. 17, nº 2, 2015, p. 164-177, DOI : 10.1016/j.chom.2014.12.003.

SCHNUPF P., GABORIAU-ROUTHIAU V., GROS M., FRIEDMAN R., MOYA-NILGES M., NIGRO G., CERF-BENSUSSAN N. et SANSONETTI P.J., « Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro », *Nature*, vol. 520, nº 7545, 2015, p. 99-103, DOI : 10.1038/nature14027.

OUVRAGE

GUILBAUD A. et SANSONETTI P., *Le Retour des épidémies*, Paris, PUF, coll. « La vie des idées », 2015.