Annuaire du Collège de France
Cours et travaux du Collège de France

119 | 2022
Annuaire du Collège de France 2018-2019

Microbiologie et maladies infectieuses

Philippe Sansonetti

Édition électronique
URL : https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/17037
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.17037
ISBN : 978-2-7226-0598-5
ISSN : 2109-9227

Éditeur
Collège de France

Édition imprimée
Date de publication : 28 février 2022
Pagination : 229-236
ISBN : 978-2-7226-0591-6
ISSN : 0069-5580

Référence électronique
Philippe Sansonetti, « Microbiologie et maladies infectieuses », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 119 | 2022, mis en ligne le 01 mars 2022, consulté le 08 novembre 2024. URL : http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/17037 ; DOI : https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.17037

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

Microbiologie et maladies infectieuses

Philippe Sansonetti

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

Mots-clés : microbiologie, physiopathologie moléculaire et cellulaire des infections, infections émergentes, infections chroniques, microbiote

La série de cours et séminaires « Infections chroniques et récurrentes » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/course-2018-2019.htm).

Enseignement

Cours et séminaires – Infections chroniques ou récurrentes

J'ai voulu cette année traiter d'un sujet que je n'avais pas analysé comme tel en détail, celui des infections chroniques et récurrentes qui représentent une des problématiques les plus complexes de la pathologie infectieuse, qu'il s'agisse d'infections bactériennes ou virales.

Cours 1 – Pourquoi des infections chroniques ou récurrentes ?

À l'occasion de ce cours, nous nous sommes interrogés sur la notion de chronicité et de récurrence en considérant les groupes bactériens les plus aptes à générer de telles situations, sans oublier des paramètres acquis comme l'antibiorésistance et le terrain. Ces infections demeurent d'une grande difficulté thérapeutique et la compréhension des bases génétiques et moléculaires de la chronicité et de la récurrence est gage de meilleure prévention et d'approches innovantes de traitement.

P. Sansonetti, « Microbiologie et maladies infectieuses », *Annuaire du Collège de France 2018-2019. Résumé des cours et travaux*, 119e année, Paris, Collège de France, 2022, p. 229-236, https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.17037.

Séminaire 1 – Biofilms, l'union fait la force mais qu'est-ce qui force à l'union ?

Jean-Marc Ghigo (institut Pasteur, Paris)

Jean-Marc Ghigo est un spécialiste éminent des biofilms, des bases génétiques et moléculaires de leur constitution, de leur régulation, particulièrement la transition cruciale entre phase sédentaire (biofilm) et phase planctonique (libre). Cette transition est importante car en position de biofilm, les bactéries acquièrent une « réfractance » aux antibiotiques, c'est-à-dire une résistance réversible lors de la transition planctonique. Une grande partie des infections chroniques sont dues à des bactéries organisées en biofilm. La mise au point d'agents dispersants du biofilm présentée dans ce séminaire est une des approches innovantes dans la lutte contre l'antibiorésistance et laisse espérer un meilleur contrôle des infections bactériennes chroniques.

Cours 2 – Biofilms, *persisters*, résistance : les défis de l'infection chronique

Nous avons repris en détail la problématique du portage chronique de *Salmonella Typhi*, source majeure de la dissémination du microorganisme, car ce portage est asymptomatique et peut durer plusieurs années. Ce fut le cas de « Typhoid Mary », une émigrante irlandaise, cuisinière à New York au début du XX^{e} siècle et responsable de plusieurs épidémies de fièvre typhoïde, si bien que, devant son refus obstiné de quitter son métier, les autorités sanitaires en furent réduites à l'emprisonner. Les avancées dans l'étude de la physiopathologie de la fièvre typhoïde et particulièrement du portage chronique ont tôt montré le rôle de la vésicule biliaire comme réservoir, illustrant l'adaptation de *S. Typhi* aux conditions extrêmes régnant dans la vésicule biliaire, grâce à sa capacité de s'organiser en biofilms couvrant la muqueuse vésiculaire. D'autres facteurs sont impliqués, comme la délétion d'un certain nombre de gènes chromosomiques traduisant une adaptation croissante à l'homme et une batterie d'effecteurs altérant les réponses immunitaires innées et adaptatives, dont une toxine dont le rôle exact demeure malgré tout mystérieux.

Séminaire 2 – L'émergence d'un *persister*

Sophie Hélaine (Imperial College, Londres)

Sophie Hélaine a su récemment disséquer les bases génétiques et moléculaires de l'établissement d'un état de dormance métabolique qui permet, sous pression antibiotique à ces « persisters », de survivre. L'activité bactéricide des antibiotiques exige en effet pour l'essentiel que leur cible bactérienne soit métaboliquement active.

Cours 3 – Pathogènes bactériens : immunomanipulation, réduction génomique, « en marche » vers le parasitisme ?

Ce cours s'est fixé comme objectif d'intégrer biologie de l'évolution microbienne et analyse moléculaire et cellulaire de la pathogénicité afin d'établir, dans certains « cas d'école » un continuum entre propension à générer une infection chronique, bases génétiques, moléculaires et cellulaires de cette pathogénicité chronique,

réduction génomique et progression vers le parasitisme intégral. Nous avons pour cela choisi deux exemples, l'un, *Staphylococcus aureus*, traité dans le cours, et l'autre, Chlamydia, traité dans le séminaire. Pour *S. aureus*, nous avons mis un accent particulier sur la description et l'intégration fonctionnelle des mécanismes de manipulation de l'immunité innée et adaptative dont la combinaison des effecteurs génère le processus de chronicité et de récurrence. Nous avons défini en détail les paramètres suivants : évasion, dépôt et activation du système du complément ; inhibition de l'opsono-phagocytose médiée par les anticorps ; délétion des lymphocytes B et T par la sécrétion de toxines à fonction de superantigènes ; inhibition du recrutement/activation des cellules phagocytaires ; résistance aux peptides antimicrobiens de l'hôte produits par les kératinocytes cutanés et les cellules phagocytaires cellules ; résistance aux espèces réactives de l'oxygène (ROS) ; échappement aux NET (*neutrophil extracellular traps*) ; cause la mort des cellules phagocytaires par sécrétion de cytolysines (leucocidines) formant des pores membranaires. Sans oublier la protection par la formation de biofilms très caractéristique des staphylocoques (*S. aureus* et *S. epidermidis*).

Séminaire 3 – Infection par Chlamydia : la « boîte noire » de la chronicité entrouverte

Agathe Subtil (institut Pasteur)

Agathe Subtil est une des personnalités scientifiques dominantes dans le domaine de la génétique moléculaire et de l'infection intracellulaire chronique par *Chlamydia trachomatis*. Cette bactérie à génome très réduit, amputée de nombreuses fonctions métaboliques, est devenue un parasite intracellulaire obligatoire totalement assujetti aux cellules humaines. Ce n'est que récemment qu'elle a pu commencer à être manipulée génétiquement, un changement d'échelle dans la capacité d'analyse des processus physiopathologiques. La bactérie subit un véritable processus développemental au sein de vésicules cytoplasmiques, passant du stade de corpuscule élémentaire à corpuscule réticulé. Ce processus évolutif est étroitement lié à la capacité de Chlamydia de pirater des fonctions métaboliques importantes de la cellule hôte, particulièrement acides aminés, lipides et sucres complexes. L'activité actuelle d'Agathe Subtil se développe sur l'identification des fonctions des multiples effecteurs sécrétés dans la cytosol cellulaire à partir des vésicules par les corpuscules microbiens. Certains affectent la dynamique du mouvement des organelles cellulaires, d'autres peuvent même affecter le contrôle épigénétique de l'activité transcriptionnelle de la cellule hôte.

Cours 4 – Redéfinir la latence et la chronicité des infections virales »

Ce cours a tenté de faire émerger le sens de la présence chronique, plus ou moins latente, de nombreuses espèces et génotypes viraux chez l'homme. Ce que l'on appelle maintenant communément le virome reste largement une énigme en matière de compréhension de la logique de sa coévolution avec l'espèce humaine. Tube digestif, peau, système immunitaire, système nerveux, foie sont les grands tissus connus pour héberger des virus sur un mode latent, éventuellement soumis à récurrences. Beaucoup de ces virus sont contractés très tôt dans la vie (Anellovirus, Papillomavirus non oncogènes) et, en l'absence de pathogénicité démontrable, on peut se demander quel est le sens de ce parasitisme chronique et à quel point, comme

le microbiome bactérien, ce virome pourrait jouer un rôle dans le développement, la maturation et la santé ou la maladie de l'individu. Pour d'autres virus pathogènes comme les Herpèsvirus (HSV, CMV, Epstein-Barr), au-delà de la pathogénicité immédiate de la primo-infection et de récurrences fréquentes après leur entrée en latence, la question se pose de savoir s'ils peuvent collectivement avoir un effet bénéfique sur la maturation du système immunitaire chez l'enfant et un effet délétère influençant la sénescence des cellules effectrices de l'immunité chez le sujet âgé.

Séminaire 4 – Hépatite C, peut-on refermer le livre ?

Stanislas Pol (APHP et institut Pasteur)

Les hépatites B et C sont un paradigme important en santé publique du fait de la capacité de ces deux virus de causer une hépatite chronique susceptible de donner lieu à une cirrhose, voire un cancer hépatocellulaire. L'hépatite B a été largement contrôlée par la vaccination. L'hépatite C, par contre ne bénéficie pas encore d'un vaccin, mais sa guérison peut être obtenue par une association bien codifiée de molécules antivirales. Ces traitements permettent non seulement de guérir les patients, mais, en association avec les mesures de prévention, de réduire la circulation du virus en diminuant les réservoirs. Un des défis est la détection de possibles mutations induisant la résistance au traitement. Un autre est d'obtenir un rapport coût-efficacité de cette thérapeutique, la rapprochant des performances de la vaccination lorsque disponible et donc de prendre en charge le contrôle de la maladie dans les régions à faibles revenus. C'est particulièrement le cas dans la vallée du Nil, où l'établissement de partenariats publics privés (PPP) a permis d'établir les conditions du contrôle de l'infection hyperendémique dans cette région.

COURS À L'EXTÉRIEUR – *MICROBES AND HUMANS, FROM EMERGING COMMUNICABLE EPIDEMICS TO EMERGING NON-COMMUNICABLE EPIDEMICS*

Introduction

Un tiers de mon enseignement a été dispensé lors de l'année académique 2018-2019 à l'université de Colombie Britannique à Vancouver, dans le cadre du contrat entre le Peter Wall Institute for Advanced Studies et le Collège de France, sous l'égide du consulat de France à Vancouver. Cet enseignement a consisté en deux cours et deux séminaires, ainsi que de nombreux entretiens avec les scientifiques locaux de ma discipline et les collègues internationaux de notre réseau CIFAR (Canadian Institute for Advanced Research) intitulé « Microbiome and human development ». Ce groupe multidisciplinaire associe des microbiologistes, biologistes cellulaires, biologistes du développement et de l'évolution, ainsi que des anthropologues.

Cours 1 – *Infectious diseases of the future: No crystal ball, just watching and thinking*

British Columbia Center for Disease Control Grand Round

Ce cours avait pour but de rappeler que la planète vit dans un régime d'émergences et réémergences infectieuses permanentes et que le paysage global des maladies

infectieuses s'est considérablement complexifié avec la juxtaposition de véritables nouvelles infections, particulièrement virales, reflétant largement l'empreinte croissante d'*Homo sapiens* sur les écosystèmes (Anthropocène) et touchant sans discrimination les populations des pays à haut comme à bas revenus, ne serait-ce que du fait des échanges croissants (4 milliards de passagers aériens annuels). Ces nouvelles maladies émergentes, ne serait-ce que parce que, lors de leur première apparition, aucun vaccin n'est disponible, nécessitent, pour un contrôle efficace, la mise en place de nouveaux paradigmes multidisciplinaires intégrant sciences fondamentales et sciences humaines. L'exemple des épidémies récentes par le virus Ebola est typique de ces nouvelles approches alors qu'un vaccin efficace est enfin à l'horizon, ce qui n'est toujours pas le cas pour le Sida où la thérapeutique s'y est substituée avec des difficultés de coût et de délivrance large et soutenue aux patients. Les partenariats public-privé (PPP) se sont en partie construits autour de ces nouveaux paradigmes de prise en charge.

À ces nouvelles émergences s'associe la réémergence d'infections anciennes liée à une combinaison de facteurs où se mêlent encore science et sociologie. Les moteurs essentiels en sont la vague irrépressible de résistance bactérienne aux agents anti-infectieux liée à l'usage sans restriction des antibiotiques, y compris hors de la sphère médicale et vétérinaire, la défiance vaccinale et le vieillissement global des populations. « Il y aura toujours des maladies infectieuses, c'est un fait fatal » martelait Charles Nicolle dans ses leçons au Collège de France.

Cours 2 – *Gut microbiota as a driver of epithelial physiology*

Grand Lecture, UBC

Cette conférence a résumé une partie de la recherche effectuée dans mon unité de recherche de Pathogénie microbienne moléculaire à l'institut Pasteur. C'est un travail soutenu par l'European Research Council, qui vise à étudier l'impact du microbiote intestinal sur un aspect fondamental de la biologie de l'épithélium intestinal : la régénération de l'épithélium, particulièrement après altération toxique, physique (rayons X) ou chimique (molécules cystostatiques anticancéreuses). Nous avons montré que le muramyl dipeptide (MDP), un fragment du peptidoglycane qui constitue la paroi microbienne et qui est propre au monde procaryote, exerce un effet cytoprotecteur puissant sur les cellules souches épithéliales intestinales lors d'un stress cytotoxique. Nous avons démontré ce phénomène grâce à la mise au point d'un modèle d'organoïdes intestinaux, l'avons étendu à l'animal d'expérience et en avons déchiffré les mécanismes fondamentaux qui passent par l'activation de la voie de l'autophagie dans la cellule souche. Cette activation implique Nod2, très exprimé dans les cellules intestinales et cible du MDP. L'autophagie induite consiste essentiellement en une mitophagie permettant la neutralisation et la destruction des mitochondries, grandes productrices de radicaux oxygène superoxydes puissamment cytotoxiques pour les cellules souches et massivement produits par les mitochondries lors de stress cytotoxiques. Ces travaux ouvrent des perspectives thérapeutiques, en particulier dans la prévention des lésions intestinales lors d'un stress radique ou chimiothérapique.

SÉRIE DE SÉMINAIRES – *CHRONIC INFECTIONS AND PATHOLOGICAL DYSBIOSIS*

Séminaire 1 – *Typhoid vaccination saved World War 1*

Le 11 novembre 2018 devant les professeurs du Peter Wall Institute for Advanced Studies, des professeurs d'UBC et le consul de France

Ce séminaire a été préparé et délivré afin de célébrer le centenaire de l'armistice de la Grande Guerre. Dans une approche multidisciplinaire associant histoire, médecine, microbiologie, immunologie, vaccinologie et sociologie, j'ai essayé de donner du sens à une situation paradoxale : la très faible couverture vaccinale des armées française et allemande au début de la guerre, qui a donné lieu, des deux côtés, à une terrible épidémie de fièvre typhoïde, marquée par une très forte mortalité et des convalescences longues caractérisées par une asthénie et une malnutrition sévère. Le rôle des porteurs sains chroniques de bacilles typhiques a été souligné dans l'étiologie de la transmission. Inversement, l'armée anglaise aborda la guerre avec une forte couverture vaccinale, en dépit du caractère non obligatoire de ce vaccin. Devant les ravages de la maladie qui, dans certaines zones du front, menaçait la conduite des opérations militaires, un énorme effort de vaccination a été entrepris à partir de fin 1914, aboutissant à un contrôle de la maladie dans les deux armées dès la fin 1915. Le prix sociologique à payer fut cependant la défiance vis-à-vis des autorités médicales et militaires du fait de nombreux facteurs dont le caractère massif de la campagne vaccinale et de la mauvaise tolérance du vaccin. Côté français, l'impréparation et l'hostilité latente du personnel médical en dépit de l'obligation explique en partie la faible couverture vaccinale, alors que côté allemand, il s'agissait d'une véritable idéologie considérant que l'hygiène professée par Robert Koch et son école suffirait à contrôler les maladies du péril fécal comme la typhoïde. Cette approche avait montré un vrai succès en période de paix, y compris dans le contrôle des porteurs sains de bacille typhique mais n'était à l'évidence pas asaptée au chaos engendré par les opérations militaires, particulièrement quand les armées commencèrent à s'enterrer. Côté Anglais, la pédagogie avait fait son œuvre avec de grandes voix comme Wright et Osler. Intéressantes différences socioculturelles exacerbées par le conflit pour le meilleur et pour le pire.

Séminaire 2 – *Child stunting in subsaharan Africa: A multidisciplinary study*

Le 8 mars 2019 devant le groupe CIFAR (Microbiota and Human Development)

J'y ai présenté les premiers résultats de notre étude multicentrique AFRIBIOTA visant à évaluer l'implication du microbiote intestinal dans le retard de croissance et de développement psychomoteur de l'enfant dans les régions défavorisées de l'Afrique subsaharienne à Madagascar et en République centrafricaine. Nous avons pu montrer la présence d'une dysbiose massive dans le duodénum des enfants sévèrement malnutris, marquée par la prolifération de bactéries d'origine buccale et rhinopharyngée et non de bactéries entériques. Cette découverte permet d'envisager des approches préventives et curatives à cette affection qui touche environ 45 % des enfants de moins de 5 ans dans ces deux régions et représente une cause dominante de retard de développement et de fragilité aux infections. C'est le principal contexte de malnutrition chronique. Afin d'apporter maintenant un véritable lien de causalité, nous analysons les fondements de la rupture de la barrière gastroduodénale et modélisons la maladie chez la souris.

PUBLICATIONS

TINEVEZ J.-Y., ARENA E.T., ANDERSON M., NIGRO G., INJARABIAN L., ANDRÉ A., FERRARI M., CAMPBELL-VALOIS F.-X., DEVIN A., SHORTE S.L., SANSONETTI P.J. et MARTEYN B.S., « Shigella-mediated oxygen depletion is essential for intestinal mucosa colonization », *Nature Microbiology*, vol. 4, 2019, p. 2001-2009, https://doi.org/10.1038/s41564-019-0525-3.

SAFFARIAN A., MULET C., REGNAULT B., AMIOT A., TRAN-VAN-NHIEU J., RAVEL J., SOBHANI I., SANSONETTI P.J. et PÉDRON T., « Crypt- and mucosa-associated core microbiotas in humans and their alteration in colon cancer patients », *MBio*, vol. 10, nº 4, 2019, https://doi.org/10.1128/mBio.01315-19.

FERRARI M.L., MALARDÉ V., GRASSART A., SALAVESSA L., NIGRO G., DESCORPS-DECLERE S., ROHDE J.R., SCHNUPF P., MASSON V., ARRAS G., LOEW D., SANSONETTI P.J. et SAUVONNET N., « *Shigella* promotes major alteration of gut epithelial physiology and tissue invasion by shutting off host intracellular transport », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 116, nº 27, 2019, p. 13582-13591, https://doi.org/10.1073/pnas.1902922116.

BRUNNER K., SAMASSA F., SANSONETTI P.J. et PHALIPON A., « *Shigella*-mediated immunosuppression in the human gut : subversion extends from innate to adaptive immune responses », *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 15, nº 6, 2019, p. 1317-1325, https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1594132.

SCHNUPF P. et SANSONETTI P.J., « *Shigella* pathogenesis: New insights through advanced methodologies », *Microbiology Spectrum*, vol. 7, nº 2, 2019, https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAI-0023-2019.

BONAMY C., SECHET E., AMIOT A., ALAM A., MOUREZ M., FRAISSE L., SANSONETTI P.J. et SPERANDIO B., « Expression of the human antimicrobial peptide β-defensin-1 is repressed by the EGFR-ERK-MYC axis in colonic epithelial cells », *Scientific Reports*, vol. 8, nº 1, 2018, p. 18043, https://doi.org/10.1038/s41598-018-36387-z.

SECHET E., TELFORD E., BONAMY C., SANSONETTI P.J. et SPERANDIO B., « Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide β-defensin-3 », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 115, nº 42, 2018, E9869-E9878, https://doi.org/10.1073/pnas.1805298115.

BELOTSERKOVSKY I. et SANSONETTI P.J., « *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* », *in* G. FRANKEL et E.Z. RON (dir.), Escheria coli*, a Versatile Pathogen*, Cham, Springer, coll. « Current Topics in Microbiology and Immunology », vol. 416, 2018, p. 1-26, www.doi.org/10.1007/82_2018_104.

TAZI A., ARAUJO J.R., MULET C., ARENA E.T., NIGRO G., PÉDRON T. et SANSONETTI P.J., « Disentangling host-microbiota regulation of lipid secretion by enterocytes : Insights from commensals *Lactobacillus paracasei* and *Escherichia coli* », *MBio*, vol. 9, nº 5, 2018, e01493-18, https://doi.org/10.1128/mBio.01493-18.

VONAESCH P., MORIEN E., ANDRIANONIMIADANA L., SANKE H., MBECKO J.-R., HUUS K.E., NAHARIMANANANIRINA T., GONDJE B.P., NIGATOLOUM S.N., VONDO S.S., KANDOU J.E.K., RANDREMANANA R., RAKOTONDRAINIPIANA M., MAZEL F., DJORIE S.G., GODY J.-C., FINLAY B.B., RUBBO P.-A., PARFREY L.W., COLLARD J.-M., SANSONETTI P.J. et INVESTIGATORS T.A., « Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 115, nº 36, 2018, E8489-E8498, https://doi.org/10.1073/pnas.1806573115.

NIGRO G., LEVY A., STEDMAN A. et SANSONETTI P.J., « Microbiote et régénération de l'épithélium intestinal : des signaux cryptiques décryptés dans la crypte = Microbiota and gut epithelial regeneration: Decrypting cryptic signals in crypts », *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, vol. 202, n° 7, 2018, p. 1393-1400, https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30205-5.

TAWK C., NIGRO G., LOPES I.R., AGUILAR C., LISOWSKI C., MANO M., SANSONETTI P., VOGEL J. et EULALIO A., « Stress-induced host membrane remodeling protects from infection by non-motile bacterial pathogens », *The EMBO Journal*, vol. 37, n° 23, 2018, e98529, https://doi.org/10.15252/embj.201798529.