

L'hôte et le processus infectieux

un rapport de force et une question de temps...

Imad Kansau

MICALIS « *Equipe Bactéries Pathogènes et Santé* » Faculté de Pharmacie
Service de Médecine Interne et Immunologie – Hôpital Antoine Béclère
Université Paris-Saclay

Généralités

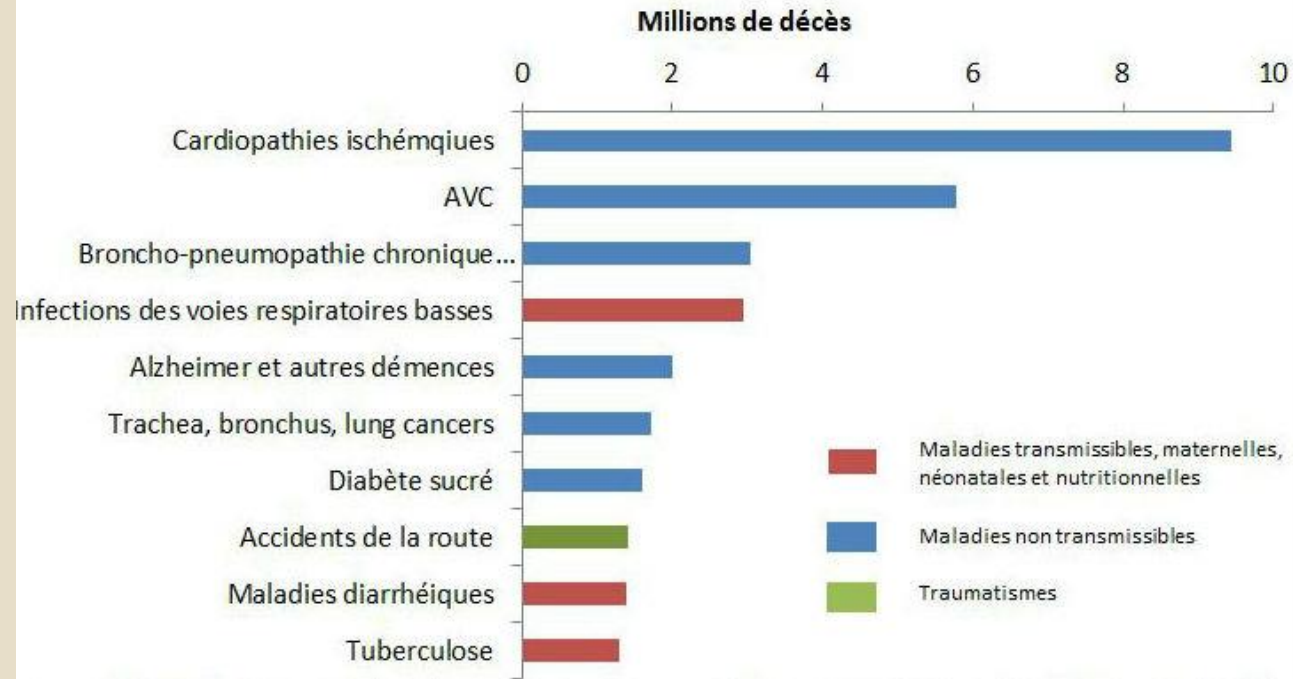
Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

les 10 principales causes de mortalité - 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2018.

Principales causes de mortalité générale par maladie transmissible dans le monde

Rang	Cause	Taux pour 100 000 hab
1	VIH/sida	27
2	Tuberculose (VIH négatifs)	15
3	Paludisme	12

WHO, The World Health Report 2012

Généralités

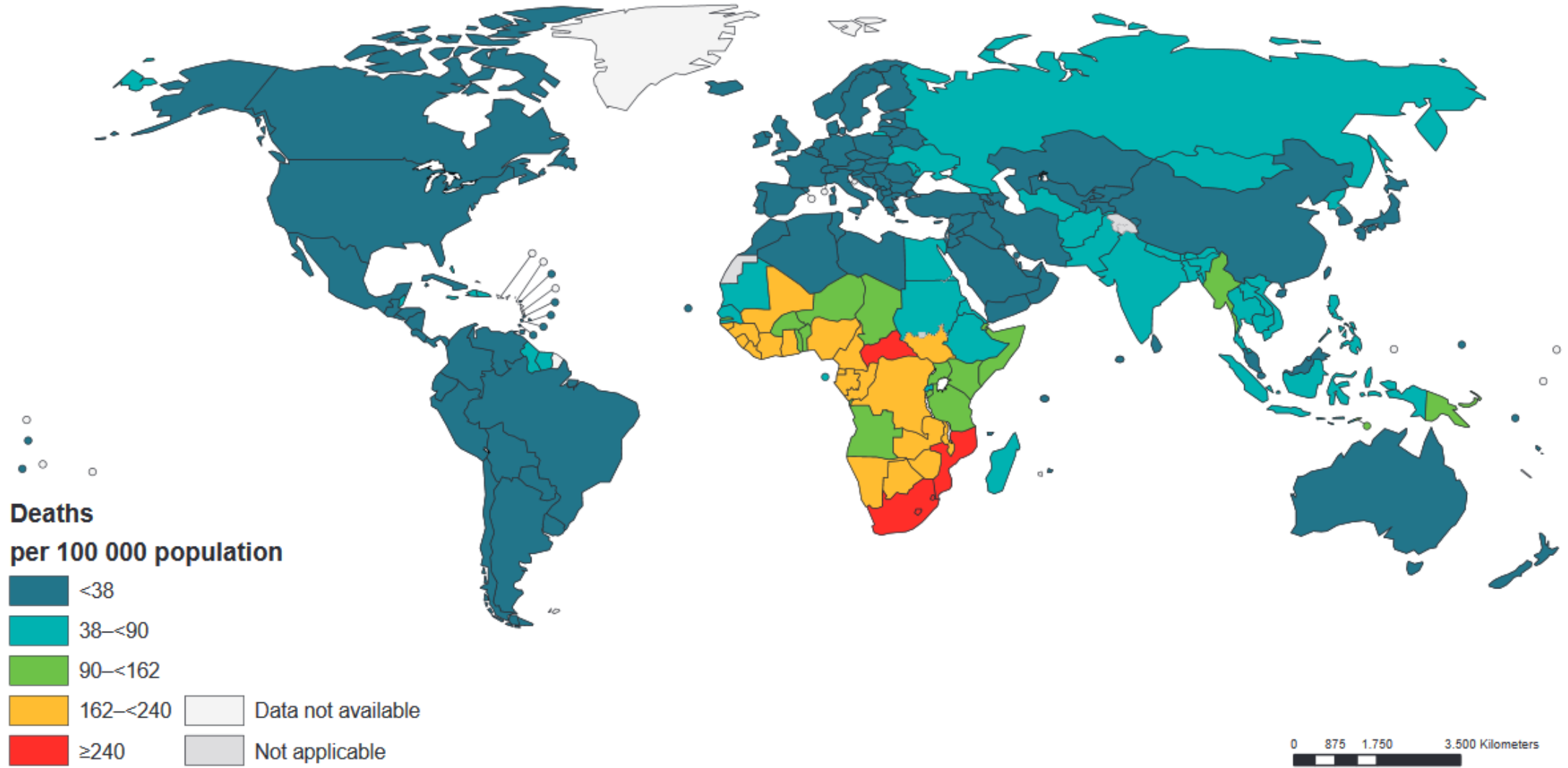
Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Fig. 4.1
Deaths per 100 000 population from infectious diseases covered by SDG Target 3.3, 2016^a



^a Thresholds based on Jenks natural breaks optimization. Hepatitis includes acute hepatitis, cirrhosis due to hepatitis B and C, and liver cancer secondary to hepatitis B and C.

Source: WHO (2018) (2).

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

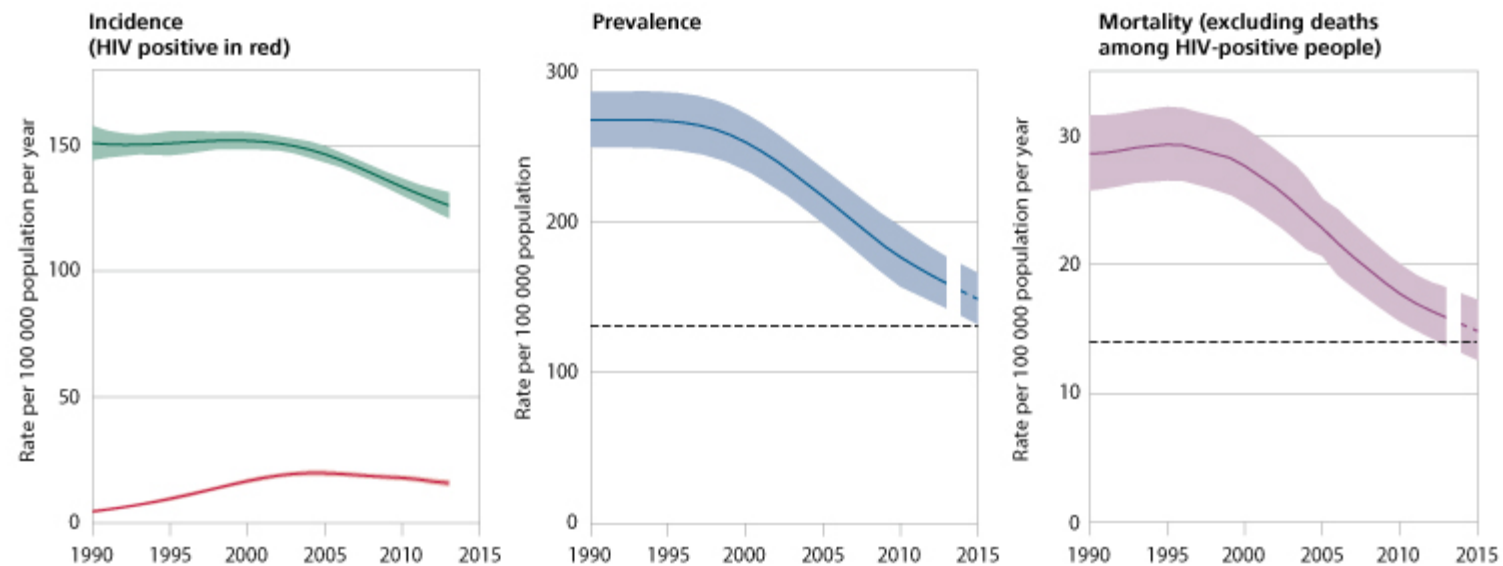
Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



World Health Organization

Global trends in estimated rates of TB incidence, prevalence and mortality



Source: Global Tuberculosis Report 2014, WHO

© WHO. All rights reserved.

Indicator 3.3.1: New HIV Infections (per 1000 uninfected population)

Généralités

TREND

Between 2000 and 2017, the incidence of new HIV infections fell by 49% to 0.25 per 100 000, resulting in an estimated 1.8 million cases of HIV in 2017.

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION

The highest incidence rates are seen in the WHO African Region.

NATIONAL INCOME

The highest incidence rates are seen in low-income countries.

AGE DISTRIBUTION

Not applicable.

SEX DISTRIBUTION

Global new HIV infection rates in women were 1.02 times higher than in men in 2000 but fell more rapidly between 2000–2017 so that they were 0.92 times that of men in 2017. Nonetheless, HIV adult infection rates were 1.3 times higher among women than men in the WHO African Region in 2017, though lower in women in other WHO regions.

AFR: WHO African Region

AMR: WHO Region of the Americas

SEAR: WHO South-East Asia Region

EUR: WHO European Region

EMR: WHO Eastern Mediterranean Region

WPR: WHO Western Pacific Region

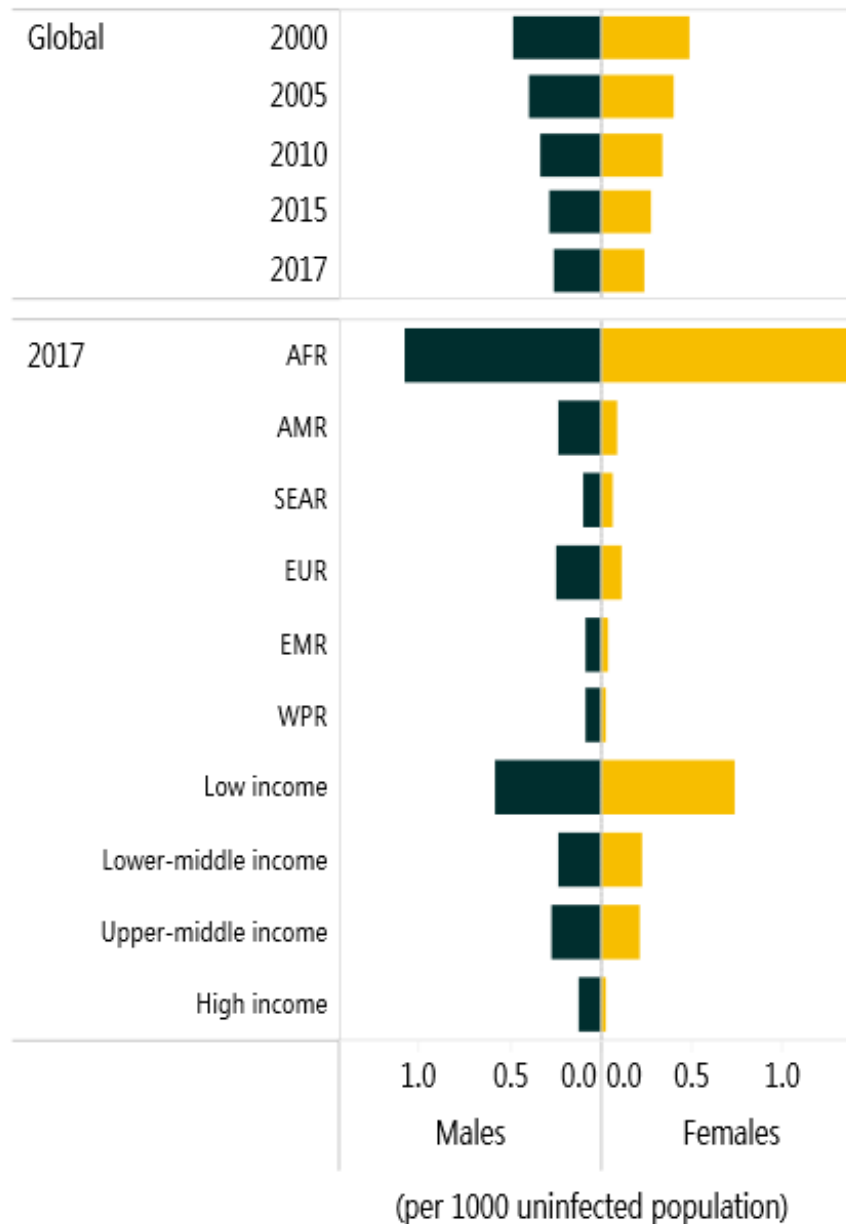
WHO, World Health Statistics 2019

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



Indicator 3.3.2: Tuberculosis incidence (per 100 000 population)

Généralités

TREND

Between 2000 and 2017, the TB incidence rate fell by 21% to 134 per 100 000, resulting in an estimated 10 million cases of TB in 2017.

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION

Higher incidence rates are seen in the WHO African Region and South-East Asia Region.

NATIONAL INCOME

Higher incidence rates are seen in low-income and lower-middle-income countries.

AGE DISTRIBUTION

In 2017, 90% of cases were in those aged over 15 years.

SEX DISTRIBUTION

In 2017, 64% of cases were estimated to be in men and boys, and 36% in women and girls. Incidence rates in men increased with age while those in women aged over 15 years remained constant. The M/F ratio was 1.1 in children aged under 15 years but exceeded 2 from the age of 45 years.

AFR: WHO African Region

AMR: WHO Region of the Americas

SEAR: WHO South-East Asia Region

EUR: WHO European Region

EMR: WHO Eastern Mediterranean Region

WPR: WHO Western Pacific Region

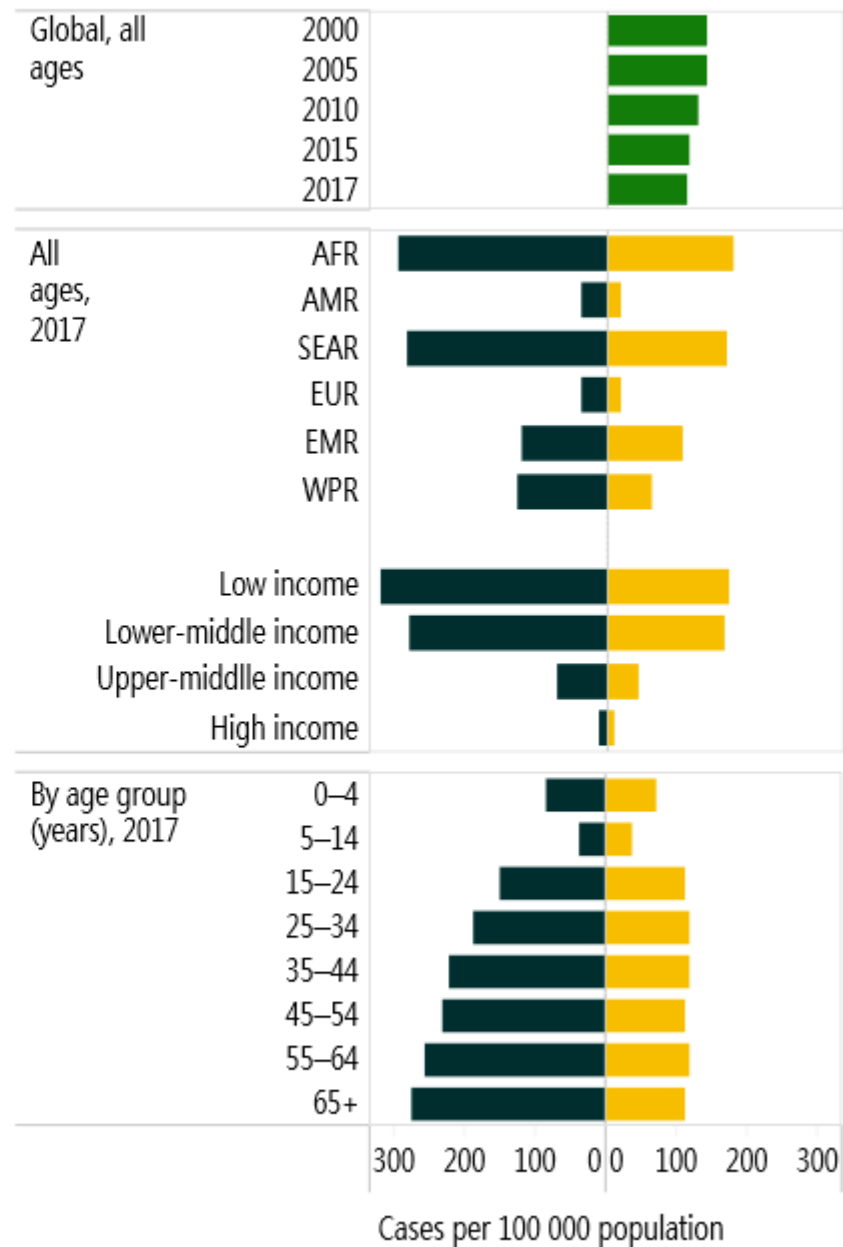
WHO, World Health Statistics 2019

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



Cases per 100 000 population

Indicator 3.3.3: Malaria incidence (per 1000 population at risk)

TREND

Global malaria incidence has remained at 59 per 1000 since 2015, after previously showing annual average reductions in incidence of 2.1% since 2000. An estimated 219 million cases of malaria occurred in 2017, leading to 435 000 deaths.

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION

The highest incidence rates are seen in the WHO African Region.

NATIONAL INCOME

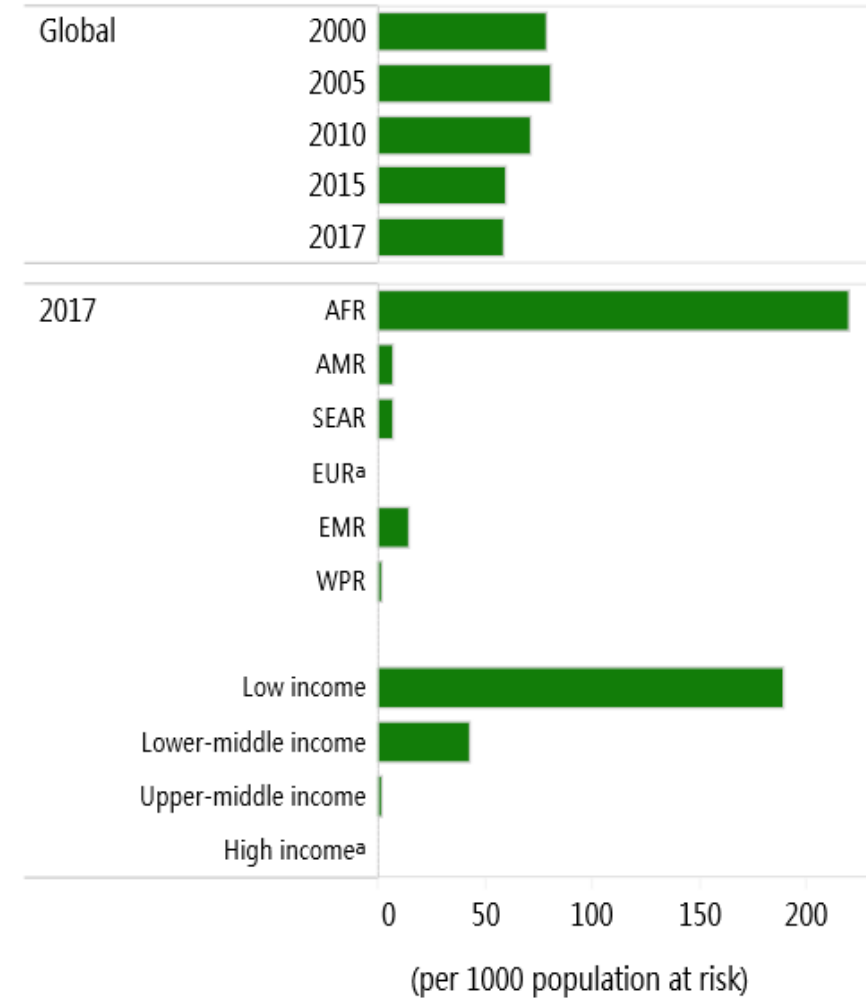
Higher incidence rates are seen in low-income and lower-middle-income countries.

AGE DISTRIBUTION

An age breakdown of malaria incidence is not available; however, 61% of deaths and hence a similar proportion of cases are estimated to occur in children aged under 5 years. The percentage of deaths in children aged under 5 years is higher where case incidence rates are higher.

SEX DISTRIBUTION

Global estimates are not available. Nationally representative household surveys suggest that malaria infection rates are similar between male and female children, but that differences emerge in older age groups.



^a The WHO European Region has reported zero indigenous malaria cases since 2015.

Indicator 3.3.4: Hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence among children under 5 years (%)

TREND

Hepatitis B prevalence among children aged under 5 years fell from 4.7% in the pre-vaccine era to 0.8% in 2017.

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION

Prevalence rates of hepatitis B are highest in the WHO African Region and the Eastern Mediterranean Region.

NATIONAL INCOME

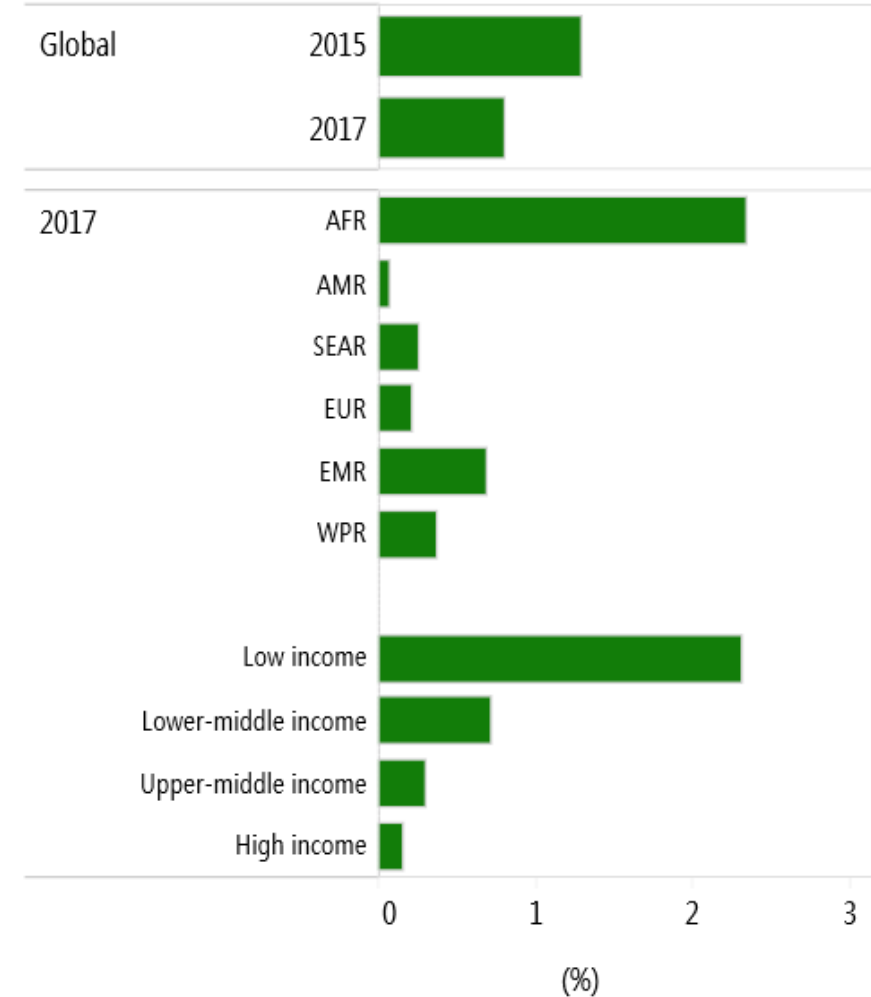
The hepatitis B prevalence rate in low-income countries is 14 times that of high-income countries.

AGE DISTRIBUTION

Most hepatitis infections are acquired before the age of 5 years, although the most severe manifestations of the disease may not be noticed until late adulthood.

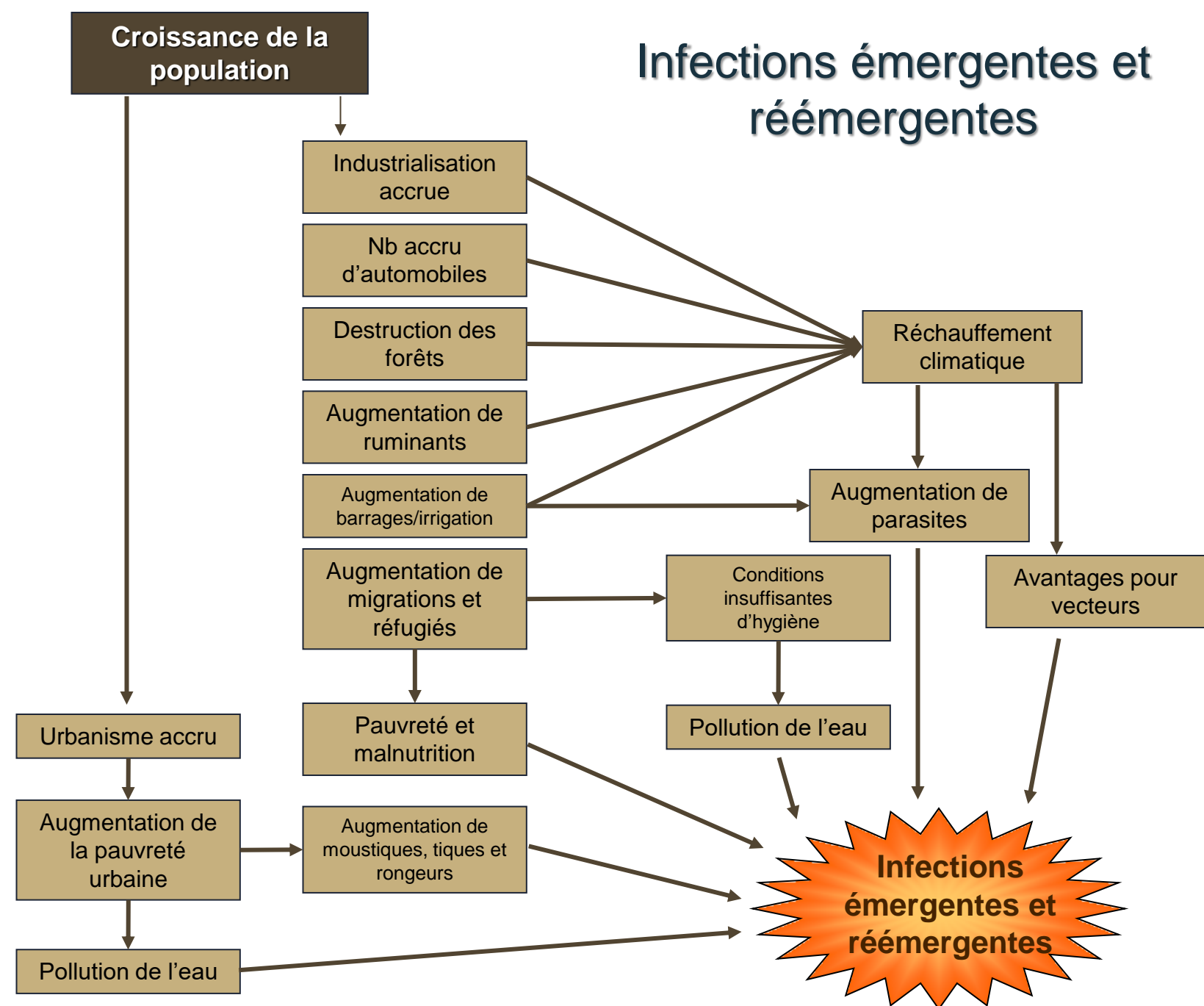
SEX DISTRIBUTION

Not available.



- Généralités
- Facteurs liés à l'hôte
- Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë
- Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique
- Facteurs liés à la bactérie

Infections émergentes et réémergentes



Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Bactéries émergentes ou réémergentes depuis 1977

Bactérie

Maladie

Legionella pneumophila

Maladie du Légionnaire

Campylobacter jejuni

Gastroentérite

Helicobacter pylori

Ulcère gastroduodéal, Ca gastrique

E. coli 0157

Colite hémorragique!; syndrome
hémolytique et urémique

Clostridium difficile

Diarrhée induite par l'antibiothérapie

Vibrio cholerae 0139

Epidémie de choléra

Bartonella spp.

Maladie des griffes du chat

Borellia burgdorferi

Maladie de Lyme

Chlamydia pneumoniae

Athérosclérose

Staphylococcus aureus

Syndrome du choc toxique

« Nouvelles » maladies

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

- ✓ **Nouvelles méthodes d'identification**
- ✓ **Nouvelles maladies accidentelles :**
 - Alimentaires : aliments crus, volaille
 - Animaux : chat, aquarium, chiens, vaches
 - Sexe
 - Hygiène : peau, péril fécal
 - Technologie : climatiseurs, salles de réanimation...
 - Hyperalimentation
- ✓ **Nouveaux pathogènes**

Concepts de base

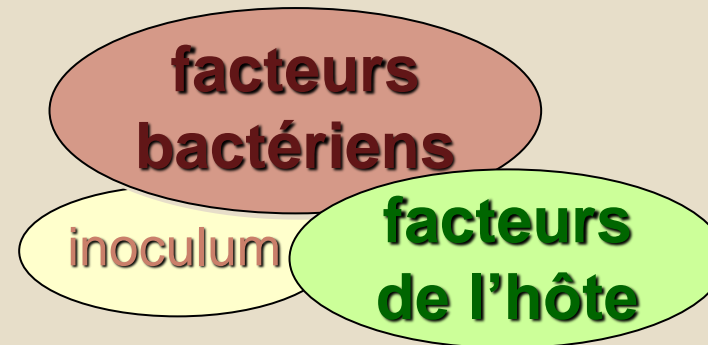
Généralités

Infection : Capacité d'un microorganisme d'envahir des tissus, de se répliquer et de déclencher une réponse immunitaire chez l'hôte

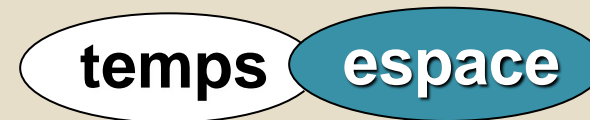
Facteurs liés à l'hôte

Le processus infectieux :

Processus multifactoriel :



Processus multidimensionnel :



Réservoirs /sources /environnement : air, eau, sol, aliments, fluides corporels, hôpital

Contact /transmission : peau, muqueuses, inoculation directe (traumatisme, chirurgie, piqûre, morsure)

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Concepts de base

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Concernant le microorganisme...

Pathogène : microorganisme capable de causer une maladie chez un hôte susceptible.

Pathogène primaire vs opportuniste

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Colonisation : survie et réplication d'un microorganisme sans invasion tissulaire (établissement d'une niche écologique)

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Virulence : sévérité de la maladie provoquée par un pathogène

Facteurs
liés à la
bactérie

Déterminant de virulence : produit ou composant bactérien qui contribue au développement de la maladie causée par un pathogène

➡ *Support génétique chromosomique ou sur élément mobile*

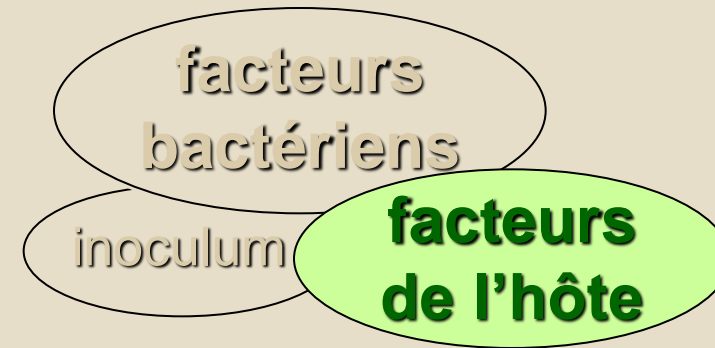
Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

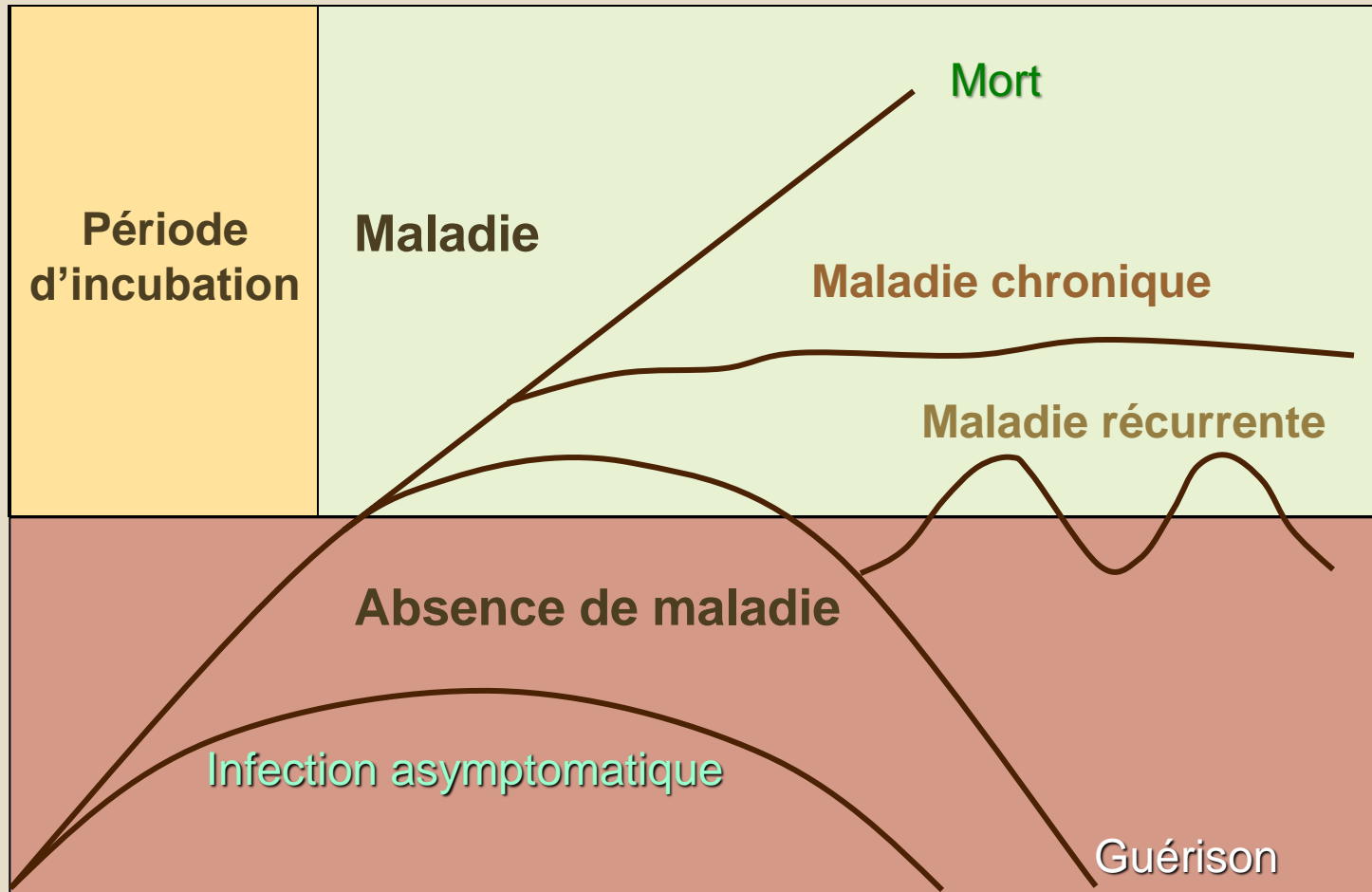


Du côté de l'hôte...

- Infection asymptomatique
- Maladie aiguë, grave ou banale
- Maladie subaiguë ou chronique
- Maladie récurrente
- Guérison ou décès

Facteurs liés à l'hôte...

Histoire naturelle de l'infection



Une question de temps : infection aiguë, subaiguë ou chronique ?

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Facteurs liés à l'hôte...

Facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'infection

- Age extrême
- Malnutrition
- Déficit immunitaire inné
- Déficit immunitaire acquis
- Thérapie immunosuppressive, chimiothérapie
- Greffe d'organe
- Maladies sous-jacentes (diabète, cirrhose, mucoviscidose)
- Présence de matériel prothétique

Généralités

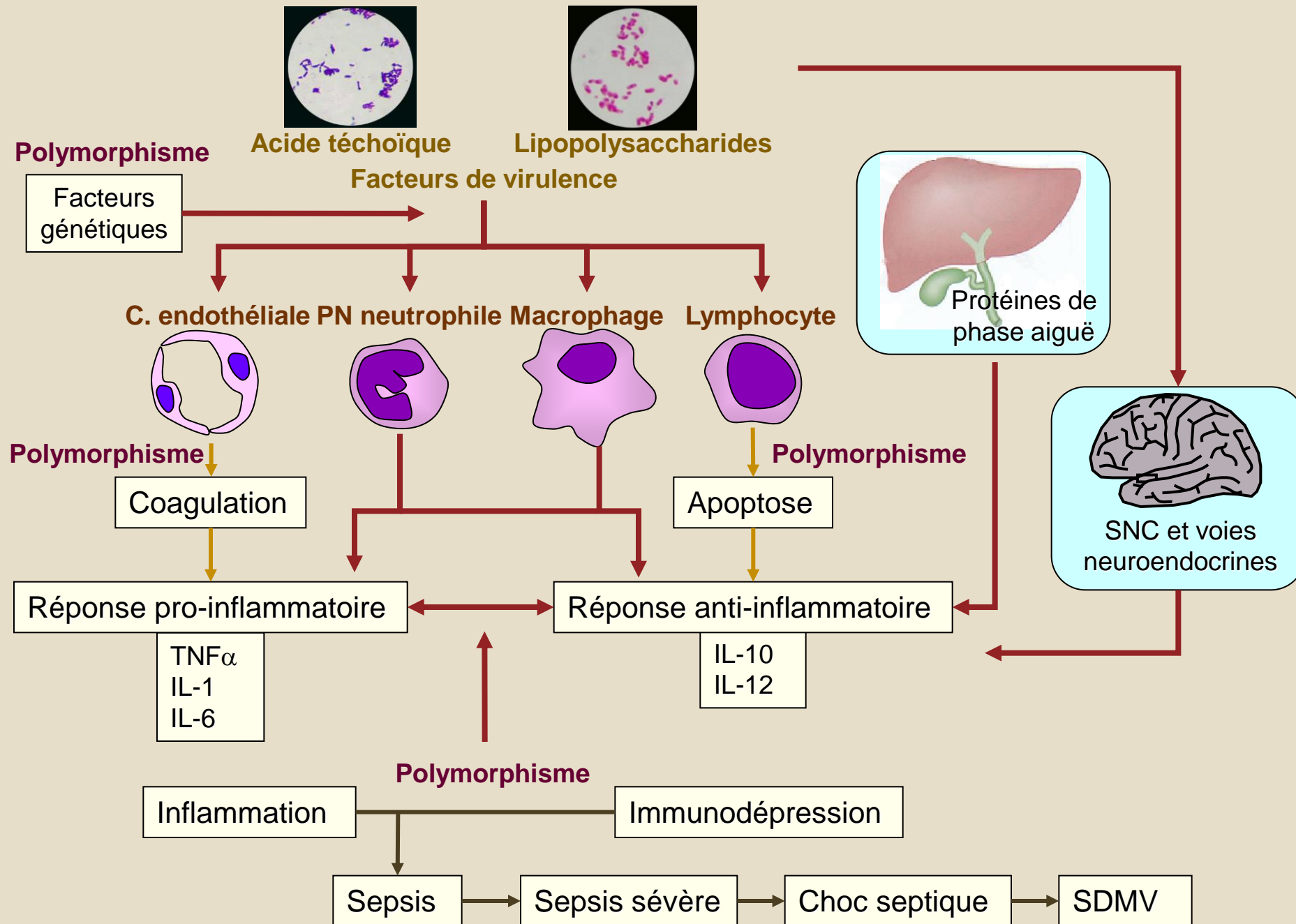
Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Physiopathologie de l'état infectieux



L'inflammation locale ou généralisée : conséquence du processus infectieux

SIGNES SUPERFICIELS (visibles)

Aiguë

Chronique

Douleur
Chaleur
Rougeur
Tuméfaction

± Douleur
± Tuméfaction

SIGNES PROFONDS

Douleur
Altération structurelle
Altération fonctionnelle
Choc

Altération structurelle
Altération fonctionnelle

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'inflammation locale ou généralisée : conséquence du processus infectieux

Physiopathologie

Douleur : lésion directe des terminaisons nerveuses, irritation (pH), distension de l'enveloppe des organes...

Chaleur : vasodilatation due aux amines vasoactives, histamine, bradykinine, cytokines...

Rougeur : vasodilatation

Tuméfaction : œdème dû à la vasodilatation, altération de la perméabilité vasculaire

Altération structurelle : apoptose, nécrose, fibrose (facteurs bactériens, cytokines, facteurs de croissance de l'hôte)

Altération fonctionnelle : destruction tissulaire, perte des unités fonctionnelles des organes, fibrose

Choc : collapse cardiovasculaire, hypotension, hypoperfusion tissulaire

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

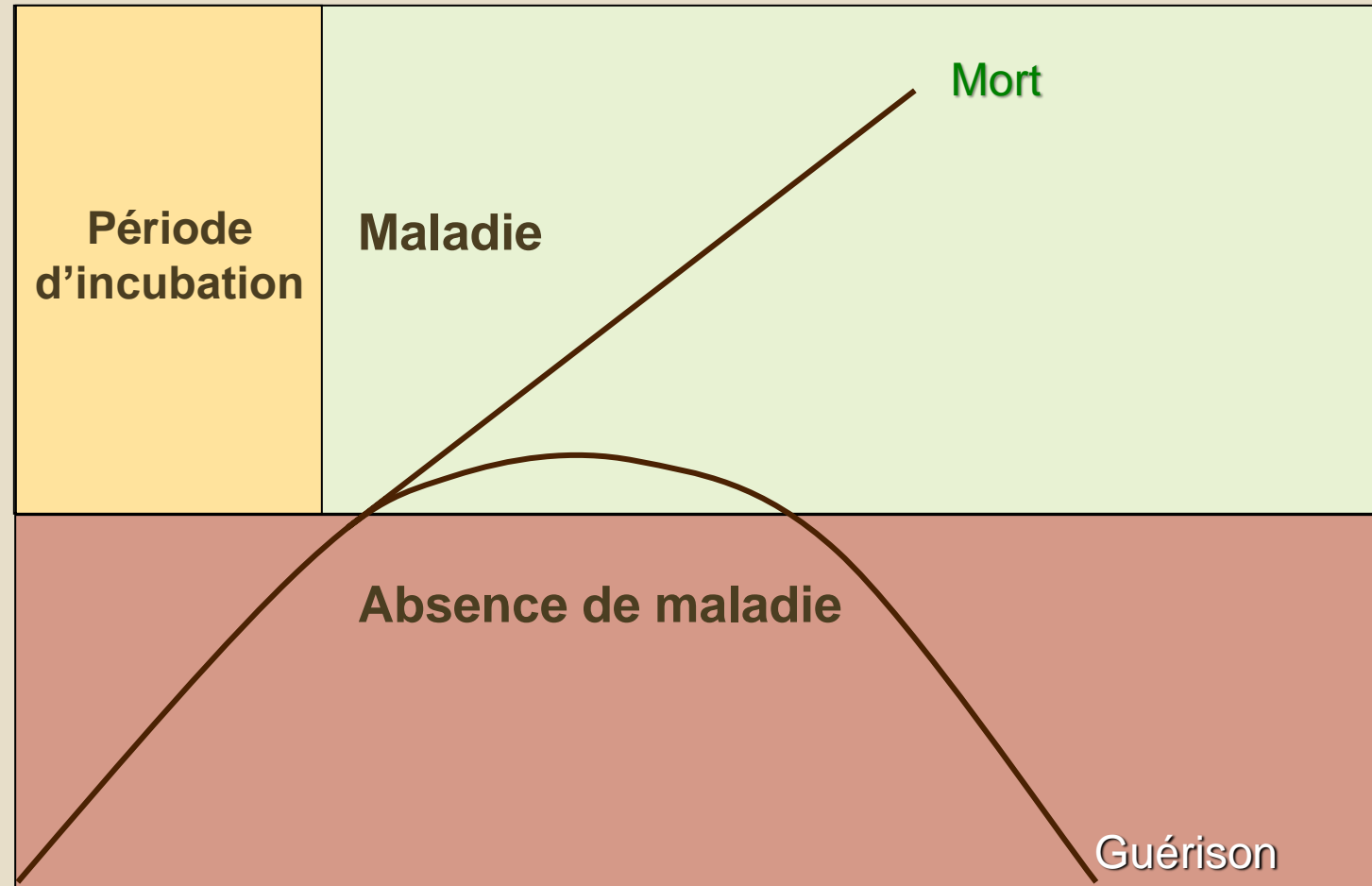
Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'infection / inflammation aiguë : un « assaut frontal »

Histoire naturelle de l'infection aiguë



Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'infection / inflammation aiguë

Dans un 1^{er} temps, fait appel à la réponse immunitaire innée

- ✓ Forme la plus ancienne de défense chez tous les organismes multicellulaires
- ✓ Met en jeu un nombre limité de récepteurs cellulaires
- ✓ Réponse immédiate, rapide, voire délétère : déséquilibre bactérie - hôte

Effecteurs :

- Epithéliums
- PRR : *Pattern Recognition Receptors*
- Défensines, cathélicidines, lysozyme
- Chimioquinas, cytokines
 - TNF α , IL-1, IL-6, IL-18 ➤ inflammation
 - IFN α , IFN β ➤ contre infections virales
 - IFN γ ➤ activation des macrophages
 - IL-12 ➤ production d'IFN γ par NK
- Complément (opsonines)
- PMN, macrophages
- Cellules NK
- NO, radicaux libres de l'O₂

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'infection / inflammation aiguë

Immunité innée et reconnaissance du non-soi

Chez l'hôte :

PRR : *Pattern Recognition Receptors*

Récepteurs non opsonisants qui reconnaissent les PAMPS :

- Toll like receptors (TLR)
- Récepteurs Scavenger (SR)
- Lectines
- Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) proteins

Chez la bactérie :

PAMPs :

- Lipopolysaccharide (LPS)
- Peptidoglycane
- Lipopeptide
- Lipoarabinomannanes
- Flagellines
- ADN C+G

➤ Réponse rapide, voire délétère : déséquilibre bactérie - hôte

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'infection / inflammation aiguë

Signes et symptômes en général localisés

<ul style="list-style-type: none">• Angine, otite moyenne aiguë, pharyngite• Diphtérie	ORL
<ul style="list-style-type: none">• Pneumonie aiguë, légionellose	Pulmonaires
<ul style="list-style-type: none">• Infections urinaires : cystite, pyélonéphrite• Urétrites, prostatites et salpingites aiguës	Uro-génitales
<ul style="list-style-type: none">• Abscès superficiels (furuncles) et profonds (ostéites, abcès cérébral)• Cellulites	Tissus mous et os
<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée aiguë, salmonelloses, yersiniose, choléra, campylobactérioses	Intestinales
<ul style="list-style-type: none">• Listériose• Leptospiroses et rickettsioses• Méningites aiguës• Sepsis	Disséminées

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'infection / inflammation aiguë

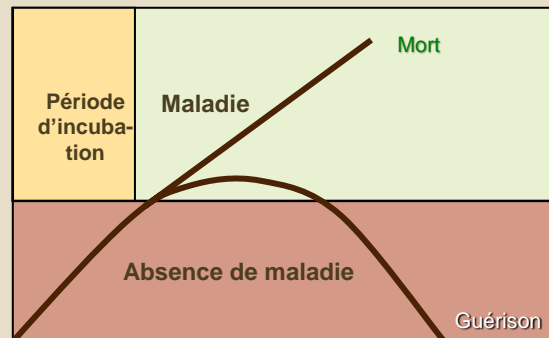
Les extrêmes en termes de gravité...

**Furoncle
ou angine**



Sepsis

- Infection bactérienne localisée
 - Réponse inflammatoire limitée
 - douleur et tuméfaction locales,
 - érythème ou énanthème
 - fièvre inconstante
 - Autolimitée (quelques jours)
- Infection bactérienne généralisée
 - Réponse inflammatoire massive
 - fièvre ou hypothermie
 - hypotension
 - coagulation intravasculaire disséminée (CID)
 - défaut d'oxygénation tissulaire
 - syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV)
 - Non autolimitée (quelques jours)



Les lésions sont générées par l'hôte via les cytokines produites par les macrophages

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

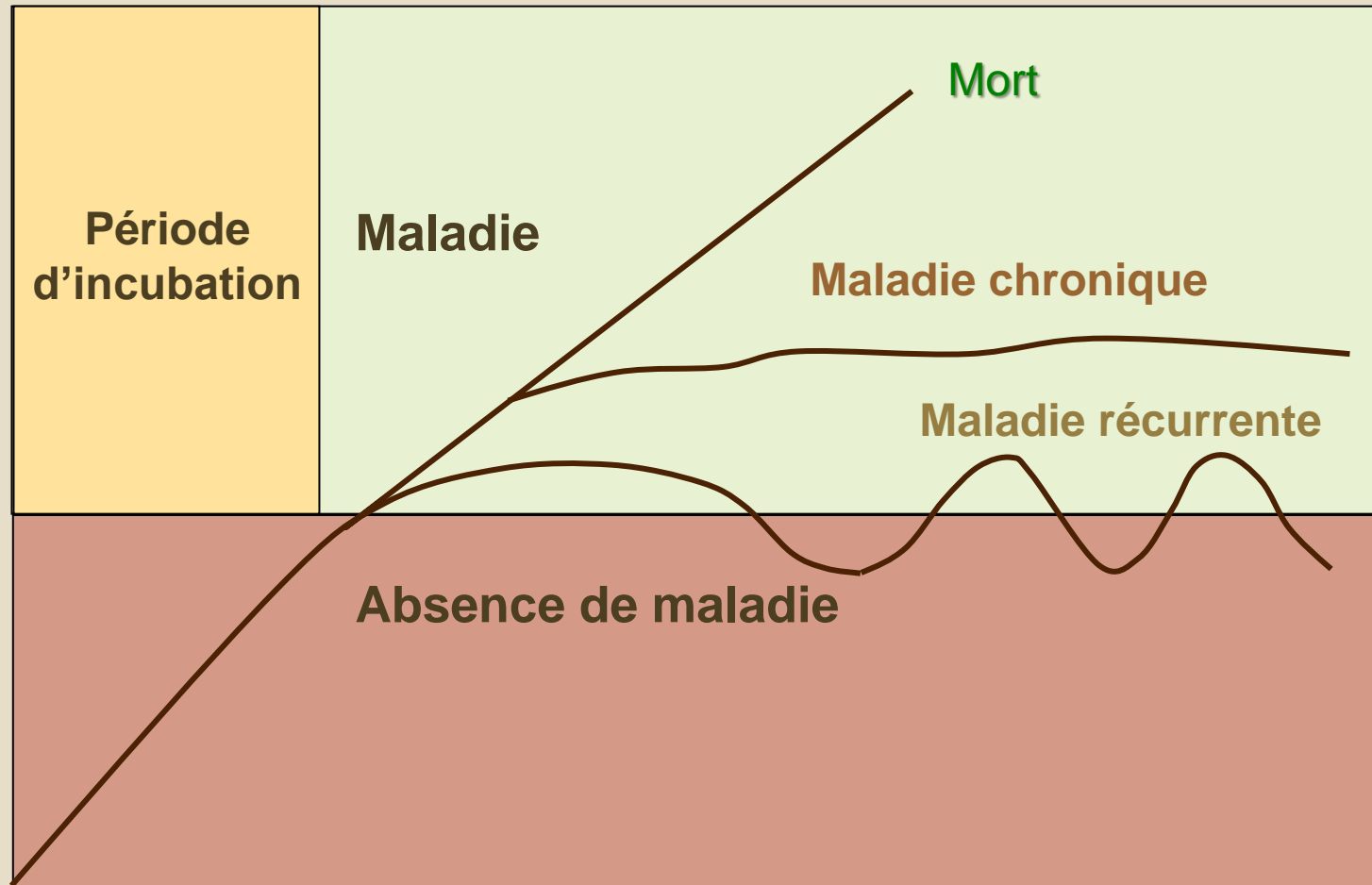
Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique : un « assaut sournois »

Histoire naturelle de l'infection subaiguë ou chronique



Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Fait appel à la réponse immunitaire adaptative

- ✓ Phylogénétiquement plus récente chez les vertébrés
- ✓ Met en jeu un nombre infini de combinaisons pour la reconnaissance d'antigènes
- ✓ Nécessite un « premier contact » avec l'étranger
- ✓ Réponse plus lente : équilibre bactérie-hôte

- Effecteurs :**
- Chimioquinas et cytokines
 - Cellules présentatrices de l'antigène : cellules dendritiques, monocytes / MØ,
 - Lymphocytes T et B
 - Anticorps (opsonines)

Parfois réponse auto-immune ➡ maladie auto-immune

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Quelques pathogènes persistants

Pathogène	Maladie	Site de persistance probable
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Macrophages de différents sites ; granulomes
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lèpre	MØ de la peau ?
<i>Salmonella enterica</i> sérovar Typhi	Fièvre typhoïde	MØ de la moelle osseuse, tissu lymphoïde et vésicule biliaire (?)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>C. trachomatis</i>	Maladie respiratoire et cardiovasculaire. Trachome, infections du tractus génital, LGV	Cellules épithéliales et endothéliales
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrites, ulcères, cancer gastrique, lymphomes MALT de l'estomac	Extracellulaire ; probablement intracellulaire

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Quelques pathogènes persistants

Pathogène	Maladie	Site de persistance probable
<i>Brucella</i> spp.	Brucellose (lymphadénopathie et hépatosplénomégalie)	Macrophages du tissu lymphoïde
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme	Différents organes
<i>Bartonella henselae</i>	Maladie de la griffe de chat ; angiomatose bacillaire ; péliose hépatique	Extracellulaire ; dans les érythrocytes
<i>Actinomyces</i> spp. <i>Nocardia</i> spp.	Infections pulmonaires et extra-pulmonaires	Extracellulaire ; MØ et tissu lymphoïde ?
<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis	Extracellulaire ;
<i>Bordetella pertussis</i>	Coqueluche	Nasopharynx ; trachée ?

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Pathogènes pouvant provoquer des lésions persistantes

Pathogène	Maladie	Site de persistance probable
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Infections du tractus génital : épididymites, salpingites et infertilité	Extracellulaire ; intracellulaire au niveau des
<i>Neisseria meningitidis</i>	Méningites	Nasopharynx ; NALT ?
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Otite aiguë, bactériémie, méningites	Nasopharynx ; NALT ?
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Angines, pneumonie, endocardite, infections de peau, tissus mous et os	Nasopharynx ; NALT ?
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	Pneumonie, méningites, bactériémie	Nasopharynx ; NALT ?
<i>Staphylococcus aureus</i>	Abcès, pneumonies, infections de peau, tissus mous et os (fascites nécrosantes)	Extracellulaire, tissu nécrotique
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Infection des cathéters, endocardite	Biofilms (matériel biomédical)
<i>Streptococcus</i> a-hémolytiques	Endocardite subaiguë	Végétations valvulaires

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

L'endocardite subaiguë

- Infection potentiellement fatale des valves du cœur
- Etiologie : Streptocoques α -hémolytiques saprophytes de la bouche
- Développement bactérien dans des « végétations » (fibrine et plaquettes) ➤ inaccessible aux phagocytes
- Lésion des valves produites par le complément et les phagocytes

Un cas particulier :

- d'infection par bactéries « sans » facteurs de virulence particuliers...
- d'échec antibiotique « sans » mécanisme de résistance bactérien particulier...

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Persistance bactérienne :

- **Développement intracellulaire**
- **Séquestration des bactéries à développement extracellulaire ➤ os, prostate, végétations valvulaires**
- **Formation de biofilms ➤ matériel biomédical (cathéters, prothèses)**

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

L'infection persistante

Quel est le statut métabolique et réplcatif des bactéries pendant l'infection persistante et asymptomatique ?

Comment ces bactéries échappent-elles à la clairance par le système immunitaire ?

Distinction entre :

Commensalisme ↔ Persistance

Commensal ↔ Pathogène

Le cas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b et *N. meningitidis* et le NALT (*nasopharyngeal –associated lymphatic tissue*)

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Le cas de *Mycobacterium tuberculosis*...

Tuberculose

- Problème de santé publique à l'échelle mondiale
- 1/3 de la population est infecté par le BK
 - ➔ + 2 milliards de personnes
- 8 millions de cas de TB-maladie déclarés/an
 - ➔ 95 % dans le tiers monde
- 3 millions de décès/an

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

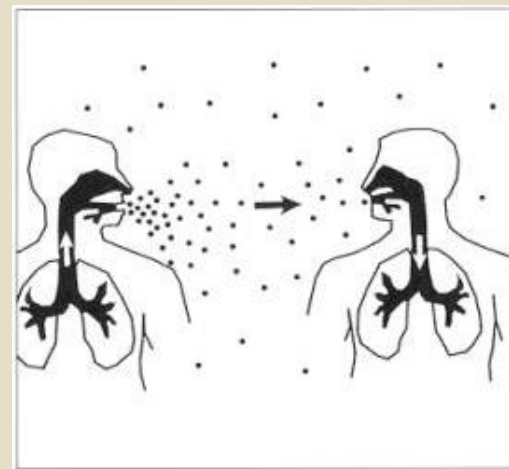
Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Tuberculose

Physiopathologie

Contact avec un sujet contagieux



Inhalation des BK

Réponse immunitaire
(voies aériennes terminales)

Élimination des BK

Les BK restent dans
l'organisme

Sujet non infecté

Risque :
10 % au cours de la vie
10 % par an chez VIH+

Sous contrôle :
sujet infecté

Sujet malade

TB pulmonaire et extra-pulmonaire

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

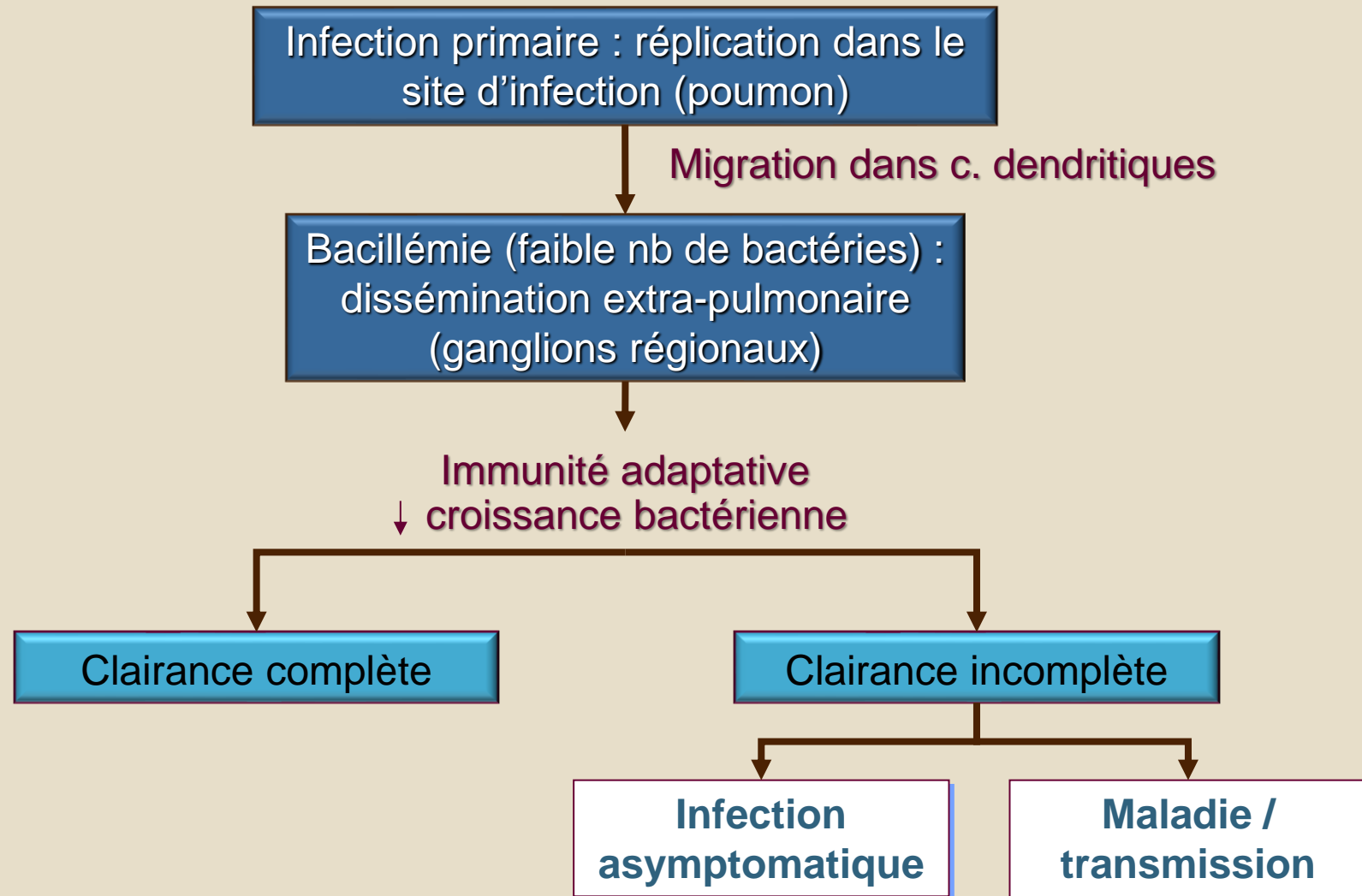
Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Tuberculose

Comment *M. tuberculosis* survit-il dans les lésions pendant des années, voire toute la vie ?



Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Persistance de *Mycobacterium tuberculosis*

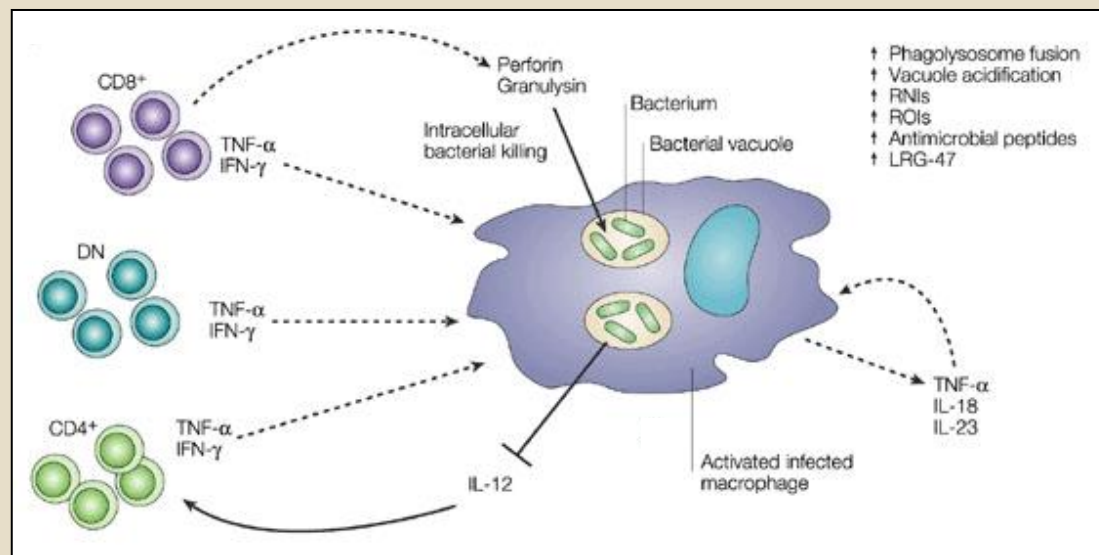
Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



Interférence de la maturation du phagosome :

- Blocage de la fusion des phagosomes naissants avec les compartiments endosomal et lysosomal (altération des protéines de membrane)
- Survie dans les phagolysosomes des macrophages activés

➡ Expression génique différentielle durant l'évolution de l'infection

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Le cas de *Helicobacter pylori*...

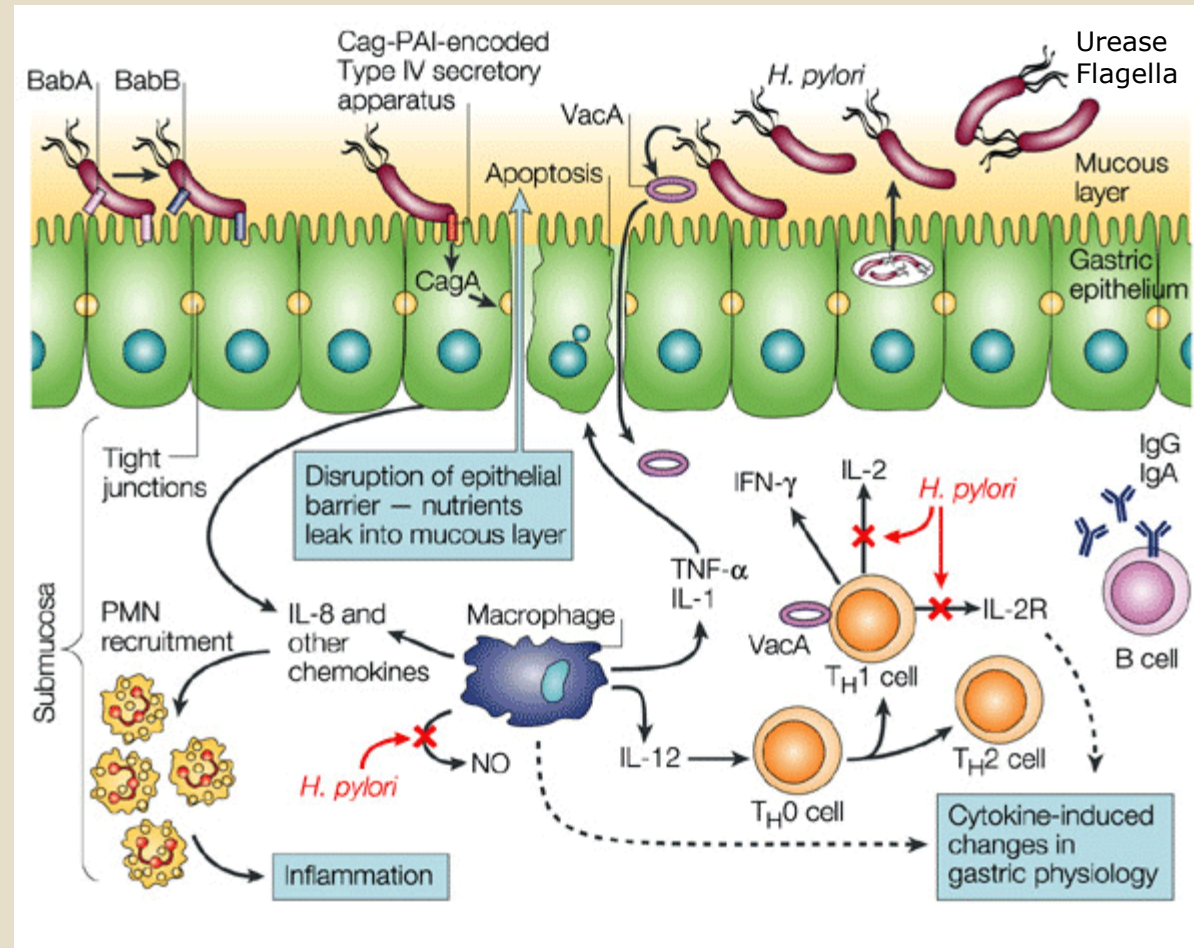
- Colonise le milieu hostile de l'estomac
- L'infection la plus fréquente dans le monde
- Agent responsable de gastrites chroniques (souvent asymptomatiques), ulcères gastrique ou duodéal, atrophie gastrique et cancer gastrique.

Stratégies de persistance :

1. Evasion de la réponse immunitaire innée et adaptative
2. Suppression d'une forte réponse inflammatoire de l'hôte
3. Extrême variabilité génique intra et inter-souches
4. Capacité de survie intracellulaire

L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Persistance de *Helicobacter pylori*



L'infection / inflammation subaiguë ou chronique

Conclusion

- Les lésions pathologiques résultantes de l'activation continue des macrophages surpassent le risque posé par les bactéries résiduelles. A ce moment-là la réponse immunitaire diminue permettant la persistance.
- Rôle des lymphocytes T régulateurs (plusieurs phénotypes) dans la diminution de l'intensité de la réponse ➡ IL-10, TGF- β

Persistance bactérienne

- Multiples mécanismes de manipulation de la réponse immunitaire innée et adaptative de l'hôte
- Capacité de développement intracellulaire à des périodes spécifiques et ponctuelle ou tout au long du processus infectieux
- Les mécanismes intimes de persistance bactérienne face à l'immunosurveillance active restent à élucider

Généralités

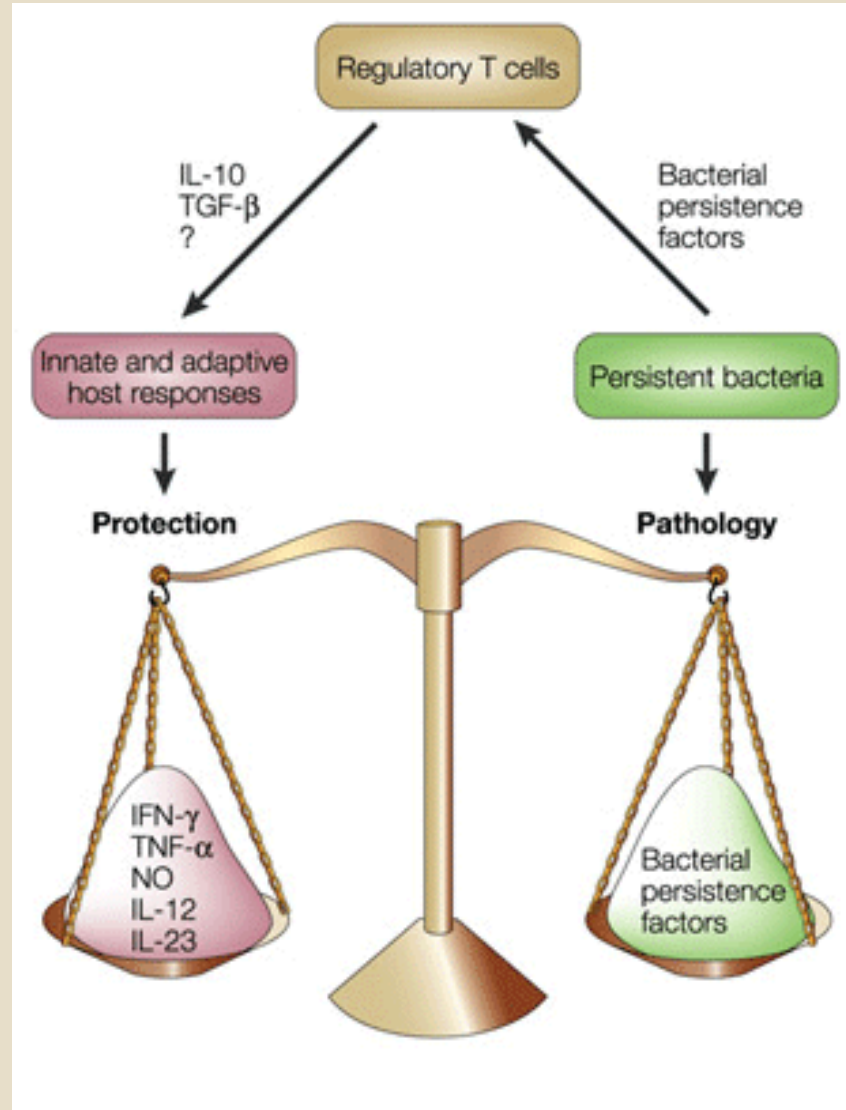
Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

En résumé :



Des facteurs bactériens impliqués dans la persistance auraient un rôle dans la manipulation de la balance par l'action sur les LT régulateurs

- Généralités
- Facteurs liés à l'hôte
- Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë
- Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique
- Facteurs liés à la bactérie

En résumé :

Infection / inflammation aiguë
« assaut frontal »

- Période d'incubation courte
- Manifestations cliniques aiguës
- Engage la réponse immunitaire innée
- Requiert la transmission à un hôte susceptible pour perpétuer l'infection
- Réplication microbienne rapide
- Etat porteur rare
- Induit souvent une immunité stérilisante

Infection / inflammation chronique
« assaut sournois »

- Période d'incubation souvent indéterminée
- Portage asymptomatique
- Engage la réponse immunitaire innée et adaptative
- Le microorganisme évade ou manipule la réponse immunitaire de l'hôte
- La multiplication rapide du microorganisme révèle une récurrence ou une évolution terminale
- L'état porteur est fréquent
- Rarement induit une immunité stérilisante

Concernant la bactérie...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Bactéries pathogènes :

- Certaines bactéries sont parfaitement adaptées à un mode de vie pathogénique pour l'homme ou l'animal
- Elles ne font pas partie de la flore normale
- Elles peuvent causer des infections asymptomatiques
- Exemple: *Mycobacterium tuberculosis*

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Bactéries non pathogènes :

- Les bactéries commensales de la peau et des muqueuses :
 - ✓ barrière contre l'implantation des pathogènes
 - ✓ stimulation du système immunitaire
 - ✓ source de nutriments et vitamines

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Concernant la bactérie...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Bactéries potentiellement pathogènes :

- Certaines bactéries de la flore normale pouvant acquérir des facteurs de virulence les rendant pathogènes (Ex. *Escherichia coli*)
- Certaines bactéries de la flore normale peuvent devenir pathogènes si elles accèdent aux tissus profonds suite à un traumatisme (Ex. *Staphylococcus epidermidis*)
- Certaines bactéries de la flore normale ou saprophytes pouvant devenir pathogènes chez le sujet immunodéprimé (Ex. *Listeria monocytogenes*)

Concernant la bactérie...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Support génétique de la virulence

Véritables gènes de virulence : codent facteurs impliqués dans les interactions avec l'hôte, directement responsables des dommages durant l'infection. Absents chez les non-pathogènes.

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Gènes associés à la virulence : codent facteurs qui régulent l'expression des gènes de virulence, activent des facteurs de virulence (modification, transformation ou sécrétion), ou sont essentiels à l'activité des véritables facteurs de virulence.

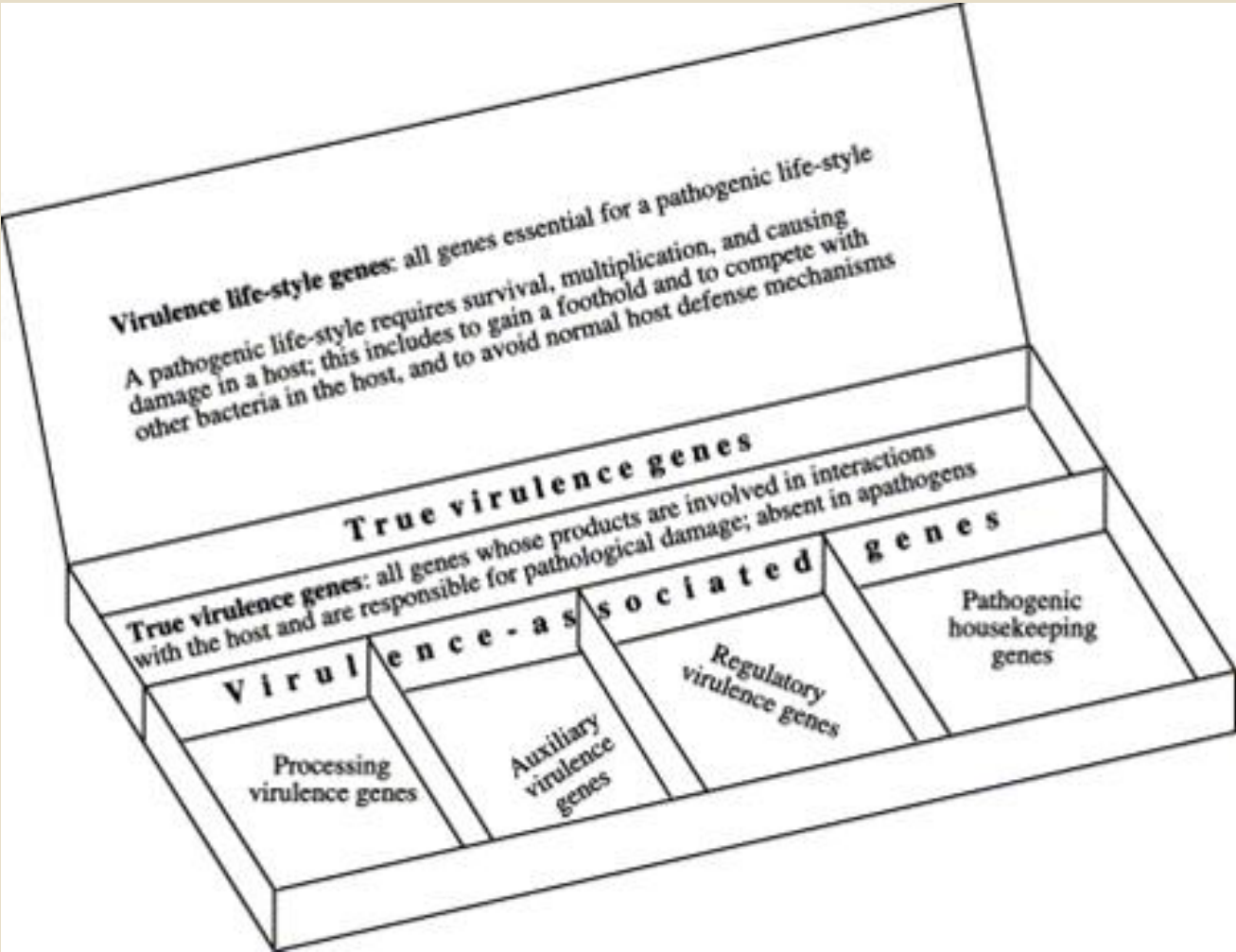
Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Gènes de « mode de vie » lié à la virulence : codent facteurs rendant possible la colonisation, l'évasion du système immunitaire, la survie intracellulaire ou l'utilisation de facteurs de l'hôte pour la survie.

Facteurs
liés à la
bactérie

Concernant la bactérie...

Support génétique de la virulence



Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Concernant la bactérie...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Les postulats de Koch

- Le micro-organisme doit être présent en abondance dans tous les organismes souffrant de la maladie, mais absent des organismes sains.
- Le micro-organisme doit pouvoir être isolé de l'organisme malade et cultivé in vitro.
- Le micro-organisme cultivé doit entraîner l'apparition de la maladie lorsque introduit dans un organisme sain.
- Le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.

Concernant la bactérie...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Les postulats « moléculaires » de Koch

- Un gène spécifique devrait être fortement associé aux phénotype de virulence
- La bactérie devrait devenir avirulente lorsque le gène est inactivé
- La bactérie devrait redevenir virulente si le gène est réintroduit
- Si la manipulation génétique n'est pas possible, l'induction d'anticorps spécifiques contre le produit du gène devrait alors neutraliser la pathogénicité

Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Phénomènes liés à la pathogenèse

1. **Acquisition des gènes de virulence et régulation**
2. **Adaptation à l'environnement de l'hôte**
3. **Adhésion et colonisation des surfaces**
4. **Invasion et manipulation de la cellule hôte**
5. **Cytotoxicité et dommages tissulaires**
6. **Manipulation du système immunitaire**
7. **Persistance et transmission**

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Facteurs bactériens...

1. Acquisition des gènes de virulence et régulation

Éléments mobiles et supports génétiques :

- ✓ **Transposons : toxines**
- ✓ **Plasmides : toxines, effecteurs SST3 de *Yersinia* et *Shigella***
- ✓ **Phages : pili et toxine de *Vibrio cholerae***
- ✓ **Intégrons : loci facilitant l'intégration des facteurs de virulence dans le génome (intégrase / promoteur)**
- ✓ **Ilots de pathogénicité**

Mécanismes d'acquisition :

- ✓ **Transformation**
- ✓ **Transduction (via un phage)**
- ✓ **Conjugaison**

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

1. Acquisition des gènes de virulence et régulation

Mécanismes de régulation :

✓ Régulation transcriptionnelle :

Activateur (*Listeria monocytogenes* PrfA / hly)

Répresseur (*Corynebacterium diphtheriae* DtxR / tox)

Systemes à deux composants (*Salmonella* PhoP-PhoQ / mgtB)

✓ Régulation post-transcriptionnelle : ARN régulateur (*Staphylococcus aureus* RNAIII / hla mRNA)

✓ Régulation post-traductionnelle : Phosphorylation (*Listeria monocytogenes* MnSOD)

Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

2. Adaptation à l'environnement de l'hôte

Passage des barrières de l'hôte :

- Flore commensale : compétition (nutriments, fer), substances antibactériennes
- Substances bactéricides de la peau, salinité
- Substances bactéricides des muqueuses : acidité gastrique, mucus, bile, enzymes digestives
- Facteurs mécaniques : desquamation, motilité ciliaire, péristaltisme, miction
- Tension en oxygène : hypoxie, stress oxydatif
- Température : fièvre
- Osmolarité
- Fer

Mobilité et chimiotactisme

Facteurs bactériens...

3. Adhésion et colonisation des surfaces

« But » :

Fixation aux cellules / tissus cibles et évitement de l'élimination mécanique et immunologique

Reliée à l'engagement de voies de signalisation de la cellule hôte (adhésion / invasion)

Support :

- ✓ surfaces cellulaires et matrice extracellulaire (MEC) : épithélium des tractus respiratoire, gastro-intestinal et génito-urinaire
- ✓ surfaces solides : dents, valves cardiaques, prothèses
- ✓ autres bactéries : formation de biofilms

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Facteurs bactériens...

3. Adhésion et colonisation des surfaces

Type d'interaction :

Directe : récepteur cellulaire

Indirecte : liaison à la MEC

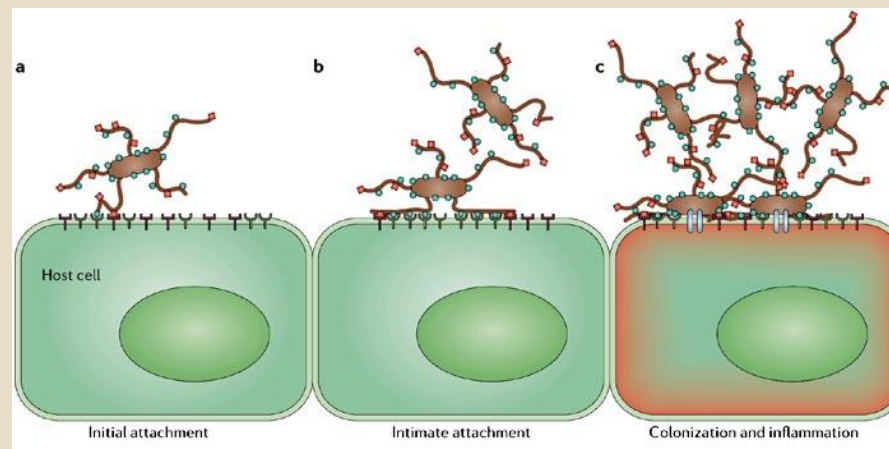
Facteurs bactériens:

flagelles

capsule

couche S

adhésines



Bactéries à Gram positif :

- MSCRAMMs (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*)
- Pili / fimbriae

Bactéries à Gram négatif :

- Pili / fimbriae
- Adhésines afimbriales
- Protéines de surface
- Systèmes de sécrétion de type III

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Facteurs bactériens...

Le cas des maladies sans colonisation bactérienne...

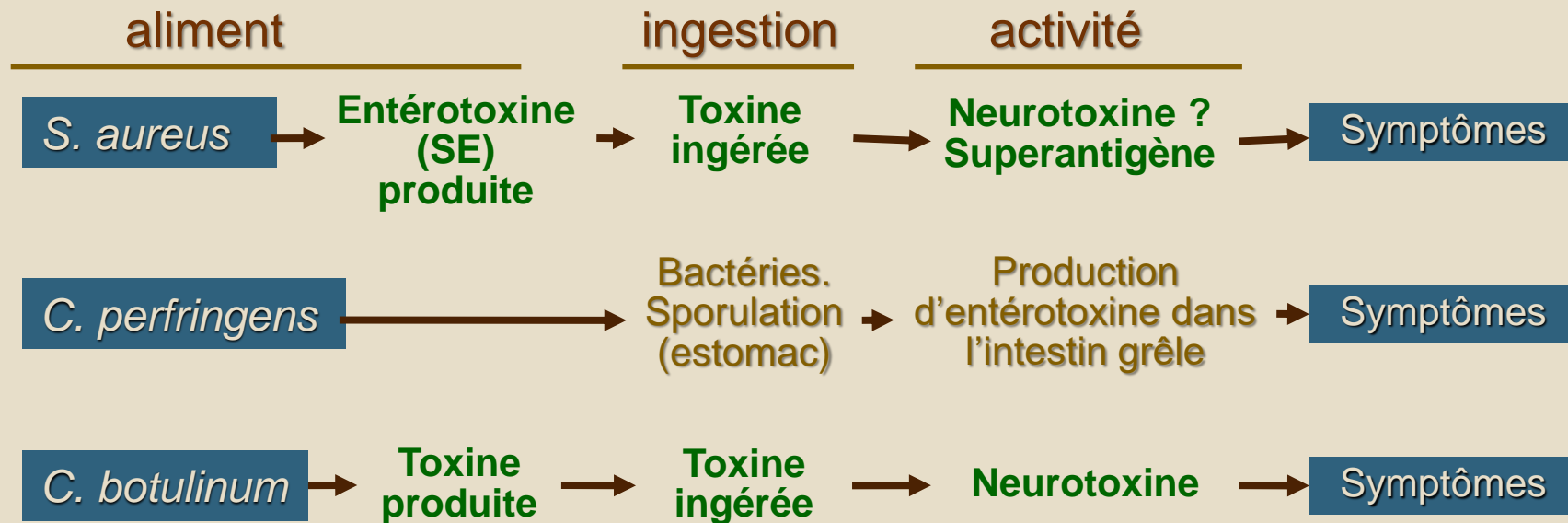
Toxi-infections alimentaires (« toxinoses ») :

Staphylococcus aureus

Clostridium perfringens

Clostridium botulinum (botulisme alimentaire)

(Exception : botulisme infantile et botulisme des plaies)



➤ Le phénomène inflammatoire est secondaire

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

4. Invasion et manipulation de la cellule hôte

I. Bactéries à croissance extracellulaire, non invasives :

Facteurs de résistance contre les défenses de l'hôte (capsule anti-phagocytaire...) ou toxines d'action locale (*Vibrio cholerae*, EPEC)

ou diffusion au travers des tissus (*C. diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *S. aureus*)

II. Bactéries à croissance extracellulaire, invasives :

Facteurs de virulence ➡ accès à la circulation sanguine et dissémination (*S. aureus*, *Streptococcus* spp.)

Facteurs bactériens...

4. Invasion et manipulation de la cellule hôte

III. Bactéries à croissance intracellulaire (invasives) :

Mécanismes multiples de détournement des fonctions cellulaires :

- injection de protéines ou interaction avec des récepteurs pour exploiter les voies de signalisation et le cytosquelette cellulaire et induire l'entrée ou inhiber la phagocytose
- interactions avec des protéines cellulaires pour modifier le transport vésiculaire et investir un compartiment cellulaire particulier (*L. monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *M. tuberculosis*)

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Invasion et manipulation de la cellule hôte

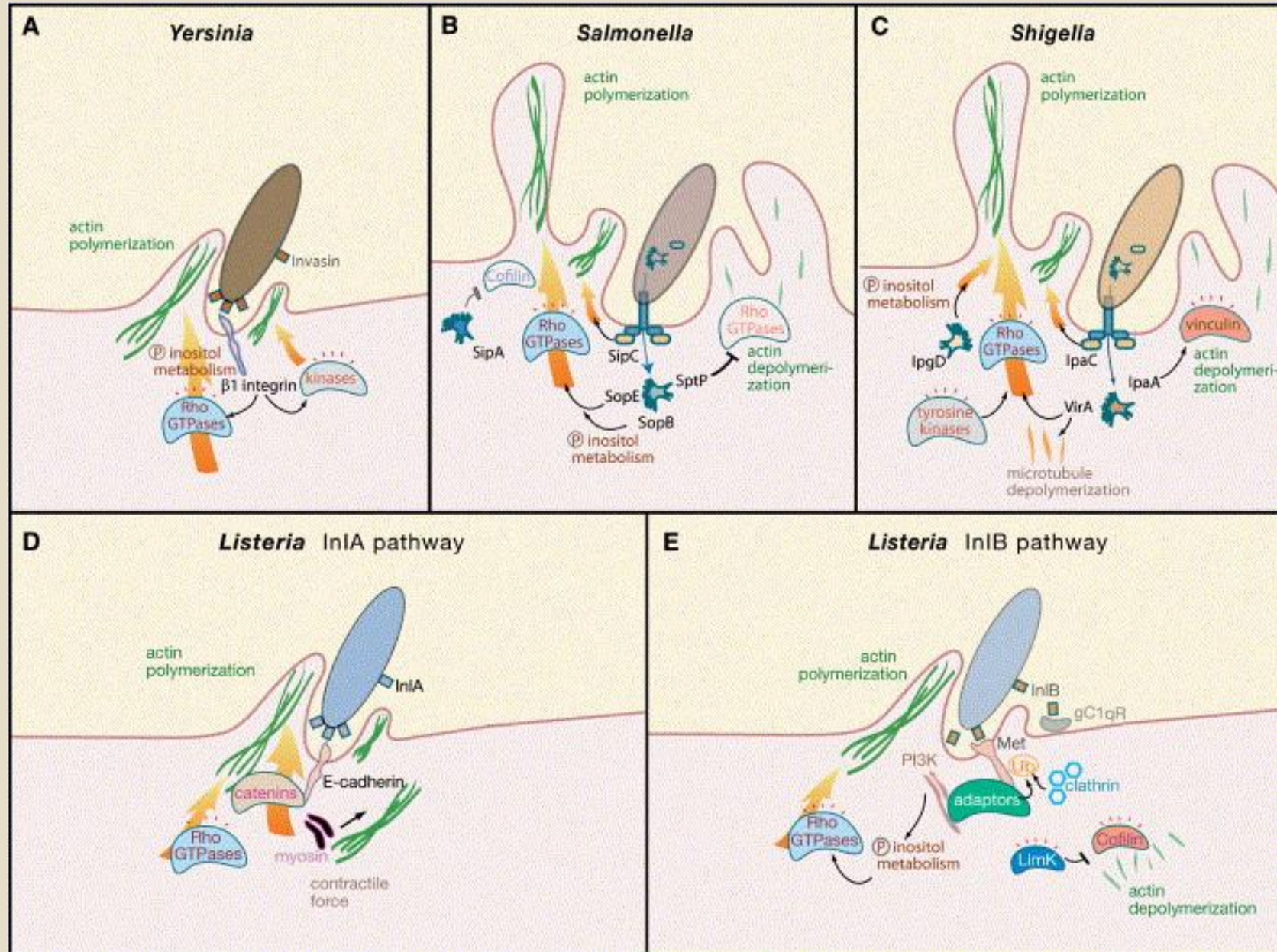
Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

5. Cytotoxicité et dommages tissulaires

Endotoxines : lipide A (LPS des bactéries à Gram négatif)

- Induction d'une réponse inflammatoire non spécifique avec activation du complément
- Responsables du choc septique induit par les bactéries à Gram négatif :
 - activation des LB
 - production de cytokines inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6) par macrophages ➡ lésions tissulaires

Facteurs bactériens...

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

5. Cytotoxicité et dommages tissulaires

Exotoxines :

Structure variable, certaines à motifs A-B (A = *active*, B = *binding portion*)

Activité variable :

Cytolytiques : formation de pores, activité lipase

Cytotoxiques : altération des fonctions cellulaires (ex. synthèse protéique, modifications du cytosquelette)

Enzymes extracellulaires : dégradent la MEC (collagène, acide hyaluronique), l'ADN, etc.

Superantigènes : stimulation des LT (voie indépendante de l'Ag), activation des cascades de cytokines (similaire aux endotoxines)

Protéines injectées dans la cellule par le SST3 : induction de l'apoptose, altération de la polymérisation de l'actine

Facteurs bactériens...

5. Cytotoxicité et dommages tissulaires

Des exotoxines produites après colonisation des tissus :

Toxines shiga (*Shigella* spp.) et shiga-like (EHEC) : **diarrhée**

Toxine cholérique, toxine thermolabile d'*E. coli* : **diarrhée**

Toxine tétanique : **paralysie spastique**

Des exotoxines produites sans colonisation des tissus :

C. botulinum : botulisme alimentaire (paralysie)

Toxine botulinique

Toxine C2 (type A-B)

Toxine C3

S. aureus : « Entérotoxine » (neurotoxine et superantigène)

C. perfringens : Phospholipase (nécrose)

Généralités

Facteurs
liés à
l'hôte

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
aiguë

Facteurs
liés à
l'hôte:
l'infection
chronique

Facteurs
liés à la
bactérie

Facteurs bactériens...

6. Persistance et transmission

Echappement à l'immunité innée et adaptative de l'hôte

7. Manipulation du système immunitaire

I. Immunité innée

Déterminants bactériens cibles :

PAMPs : *Pathogen-associated molecular patterns*

Molécules bactériennes conservées et invariables chez les microorganismes d'une classe donnée :

- Lipopolysaccharide (LPS)
- Peptidoglycane
- Lipopeptides
- Lipoarabinomannanes
- Flagellines
- ADN C+G

Chez l'hôte :

PRR : *Pattern Recognition Receptors*

Récepteurs non opsonisants qui reconnaissent les PAMPs

II. Immunité adaptative

Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie

Principaux mécanismes de manipulation du système immunitaire

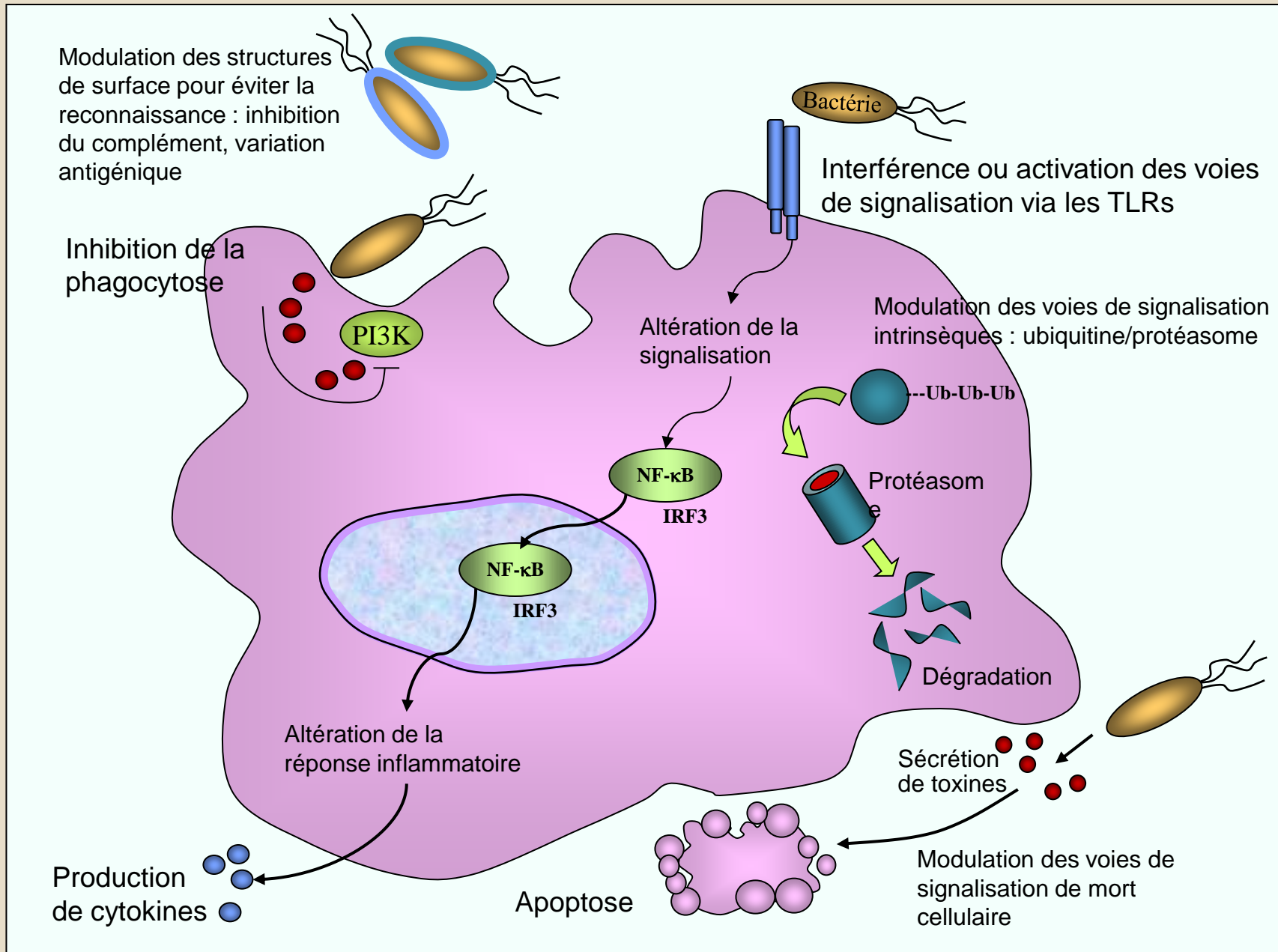
Généralités

Facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte: l'infection aiguë

Facteurs liés à l'hôte: l'infection chronique

Facteurs liés à la bactérie



Conclusion

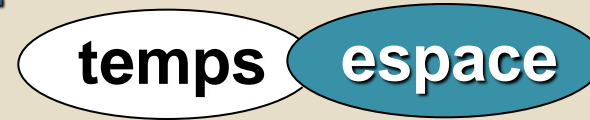
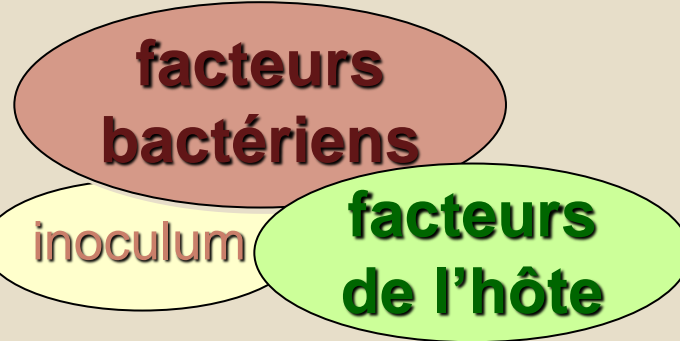
L'infection :

Processus multifactoriel :

Processus multidimensionnel :

Réservoirs / sources / environnement :

Contact / transmission :



- air
- eau
- sol
- aliments
- fluides corporels
- hôpital

- peau
 - muqueuses
 - inoculation directe
- traumatismes
chirurgie
piqûres
morsure