
Susceptibilité de l'hôte aux infections

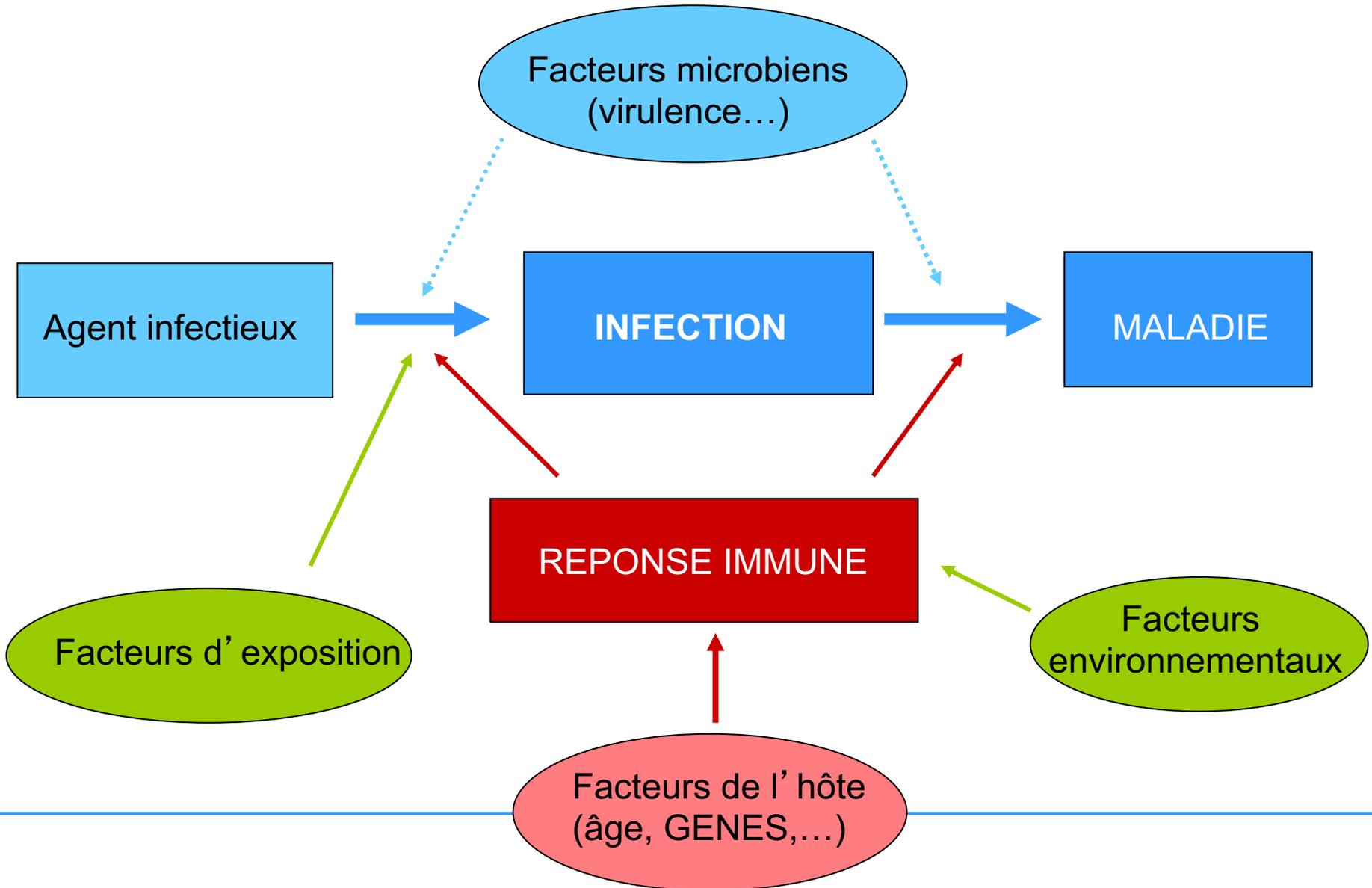
Cours M1 Microbiologie-Pathologies

Pr BM Imbert-Marcille, 2022-2023

Pathogénèse infectieuse

- Processus par lequel un agent infectieux va causer une infection, symptomatique (=maladie) ou non
- « Somme » des **effets produits par la multiplication de l'agent et par la réponse immunitaire induite**
- Connaissances limitées+++ par difficulté des modèles animaux pertinents (surtout pour les virus car très spécifiques d'espèce)
- **Le pouvoir pathogène peut être modulé par**
 - **Des facteurs propres à l'agent pathogène, notamment:**
 - Vitesse de multiplication
 - Capacité à s'évader de l'action des effecteurs immunitaires....
 - Facteurs directs de virulence
 - **Des facteurs propres à l'hôte, notamment au niveau de la réponse immunitaire = susceptibilité de l'hôte**
- Prépondérance du rôle du « dialogue » entre l'agent pathogène et la réponse immunitaire (très grand polymorphisme génétique de l'hôte => complexité +++)

Réponse à l'infection : large variabilité individuelle



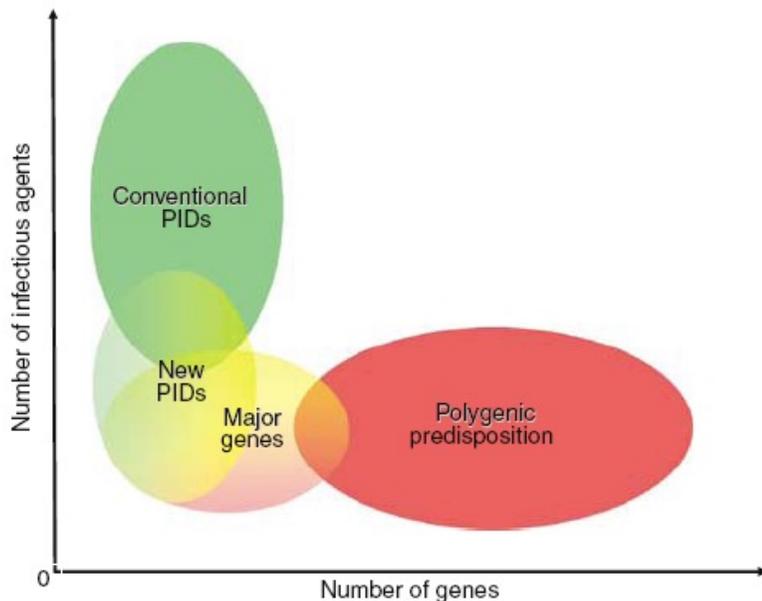
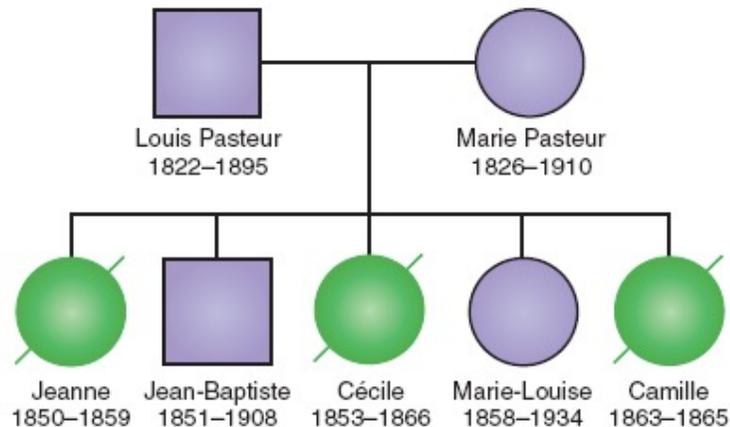
Différents contextes de modulation de la réponse immune

- **Le plus souvent: diminution de la réponse immune (immunodépression)**
 - Explique mauvais contrôle de l'infection
 - Plusieurs causes et plusieurs niveaux de déficits
 - Physiologiques: grossesse, âges extrêmes de la vie (immaturité immunologique du NN, sénescence immunitaire), malnutrition
 - Acquis: SIDA, thérapeutiques immunosuppressives (allogreffes, maladies autoimmunes)
 - Génétiques: très nombreux...
 - Le type de complication infectieuse va dépendre du et/ou des voies touchées
- Mais également l'inverse: **protection contre une infection donnée par absence de récepteurs pour l'entrée du microorganisme**

Les déficits de l'immunité

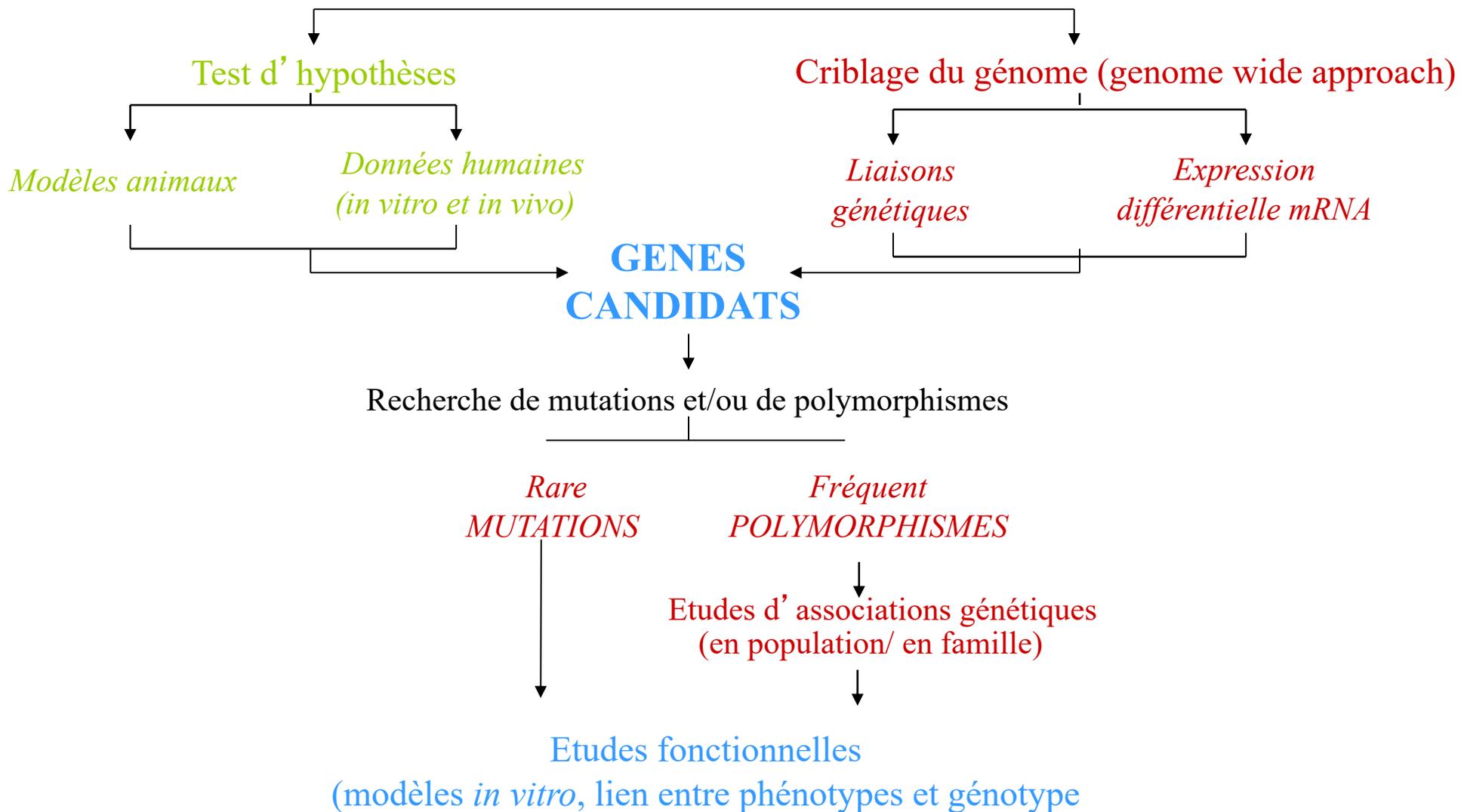
- **Trois exemples typiques de déficits acquis**
 - Neutropénies (chimiothérapie, prolifération hémato) et/ou déficit au niveau de la production des Ig et/ou déficit en complément => déficit de phagocytose d'où complications par bactéries extracellulaires
 - Traitements immunosuppresseurs au décours des greffes (blocage de l'action de l'IL2) => déficit d'expansion clonale des T, touchant surtout les CTL et les TH1 d'où complications virales et/ou par germes intravésiculaires
 - Infection par le VIH (déficit en TCD4) => déficit « global », touchant préférentiellement les réponses TH1 et CTL d'où complication virale et par germes intracellulaires
- **Déficits congénitaux (généralement récessifs): peuvent toucher une ou plusieurs voies de l'immunité**

La susceptibilité génétique de l'hôte

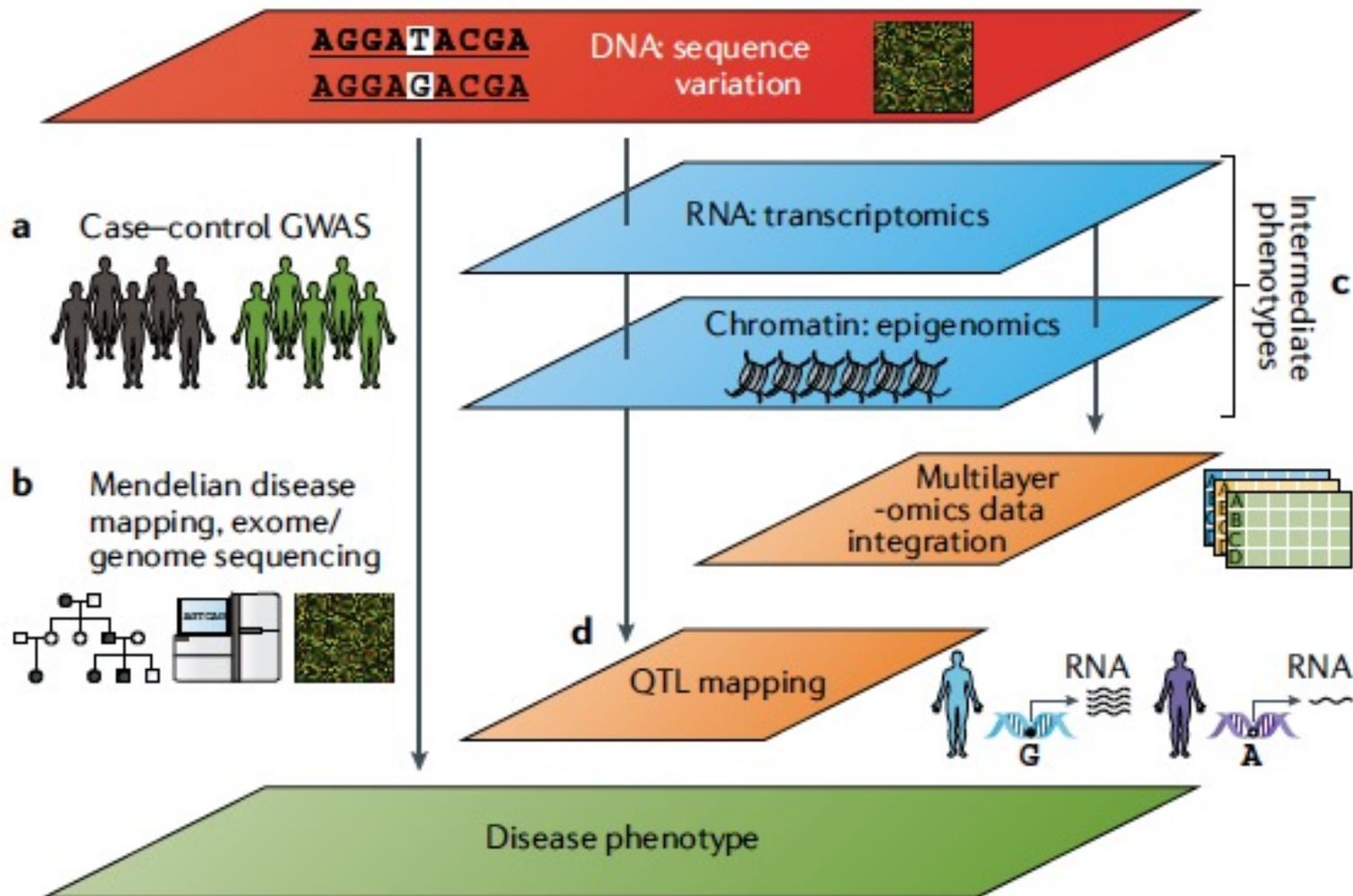


- **Plusieurs niveaux:**
 - Un ou deux gènes impliqués:
 - Prédilection mendélienne (monogénique) à des infections multiples
 - Prédilection mendélienne à une infection unique
 - Résistance mendélienne
 - Plusieurs gènes impliqués
 - Gènes majeurs
 - Prédilection multigénique
- **Difficultés techniques et méthodologiques** mais en progrès +++ depuis 15 ans

Stratégies d'identification des facteurs de susceptibilité génétique



Complémentarité des approches technologiques



Prédisposition mendélienne à des infections multiples

- Un seul gène impliqué
- Déficits immunitaires primaires dits conventionnels, touchant généralement des voies majeures (premières descriptions dans les années 40)
- Environ 200 pathologies décrites, très rares et très graves, se déclenchant très tôt après la naissance
- Les plus typiques:
 - Agammaglobulinémie liée à l' X (absence de lympho B fonctionnels)
 - Neutropénie sévère congénitale (absence de polynucléaires neutrophiles)
 - Syndromes d'immunodéficience combinée sévère, encore appelés SCID (absence de lympho T fonctionnels par défaut de signalisation cytokinique, ou d'absence de recombinaison du récepteur d'antigène ou....)
- Prise en charge thérapeutique
 - Antimicrobiens large spectre, mais souvent insuffisant (décès avant l'âge de 1 an)
 - Gamma-globulines, G-CSF, chambres stériles (« bébés bulles »)
 - Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, thérapie génique (en essai)

Prédisposition mendélienne à un seul type d'infection

- Un ou deux gènes impliqués
 - Déficiences touchant un processus précis et « mineur » de l'immunité, encore appelés nouveaux déficits immunitaires primaires
 - Infections sévères survenant en général dans l'enfance
 - Accroissement actuel des connaissances (pathologies reconnues seulement récemment en tant que déficit primaire, probablement de nouvelles à découvrir dans le domaine des maladies infectieuses sévères de l'enfance)
 - Exemples typiques:
 - Epidermodysplasie verruciforme (prolifération cancéreuse liée à un Papillomavirus): 1^{ère} description d'une prédisposition monogénique à un agent infectieux
 - Lymphoproliférations liées à l'X (syndrome de Purtillo) => prolifération lymphocytaire fatale au cours de la primo-infection par EBV, déficit touchant spécifiquement le contrôle de la prolifération des lymphocytes B transformés par le virus (2 gènes identifiés)
 - Maladies invasives liées au méningocoque (déficit au niveau du complexe d'attaque membranaire du complément) ou au pneumocoque (déficit de signalisation du TLR-4)
 - Encéphalites herpétiques
-

L'encéphalite herpétique (HSE)

- La plus fréquente des encéphalites infectieuses dans les pays industrialisés
- Dues en général à Herpes simplex virus de type 1, soit au moment de la primo-infection (+++), soit lors d'une réactivation
- Très forte prévalence de l'infection par HSV mais cas de HSE très rares (2 cas/1 million patient/an) et pas de risque accru de HSE chez les sujets présentant des SCID ou des déficits acquis de l'immunité
- Début brutal associant fièvre et troubles neurologiques, évolution fatale dans plus de 80% des cas en l'absence de traitement (nécrose cérébrale hémorragique), séquelles neurologiques +++
- Traitement par aciclovir IV en urgence +++ et le plus rapidement possible
- Déficit d'activation de la synthèse d'interféron alpha, touchant spécifiquement le SNC (pas de susceptibilité accrue à d'autres infections, pas de dissémination à d'autres tissus)
- Plusieurs gènes identifiés à ce jour

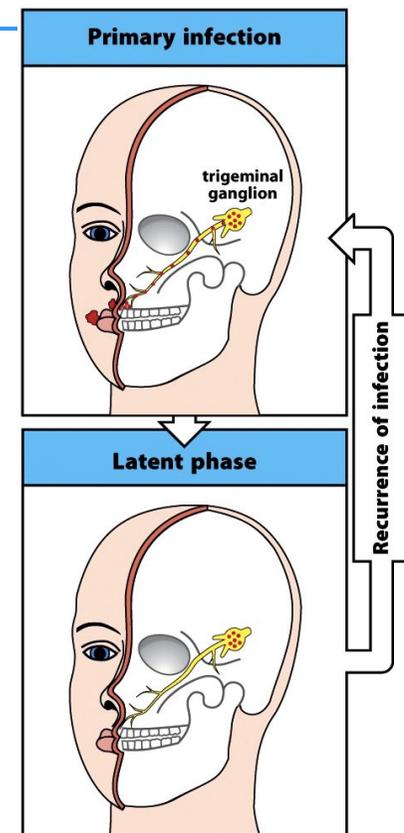
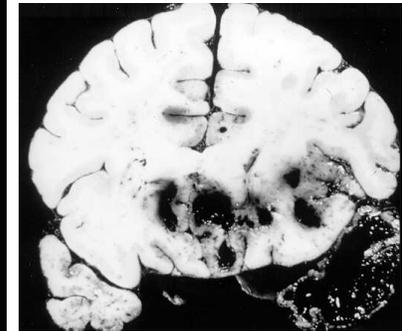
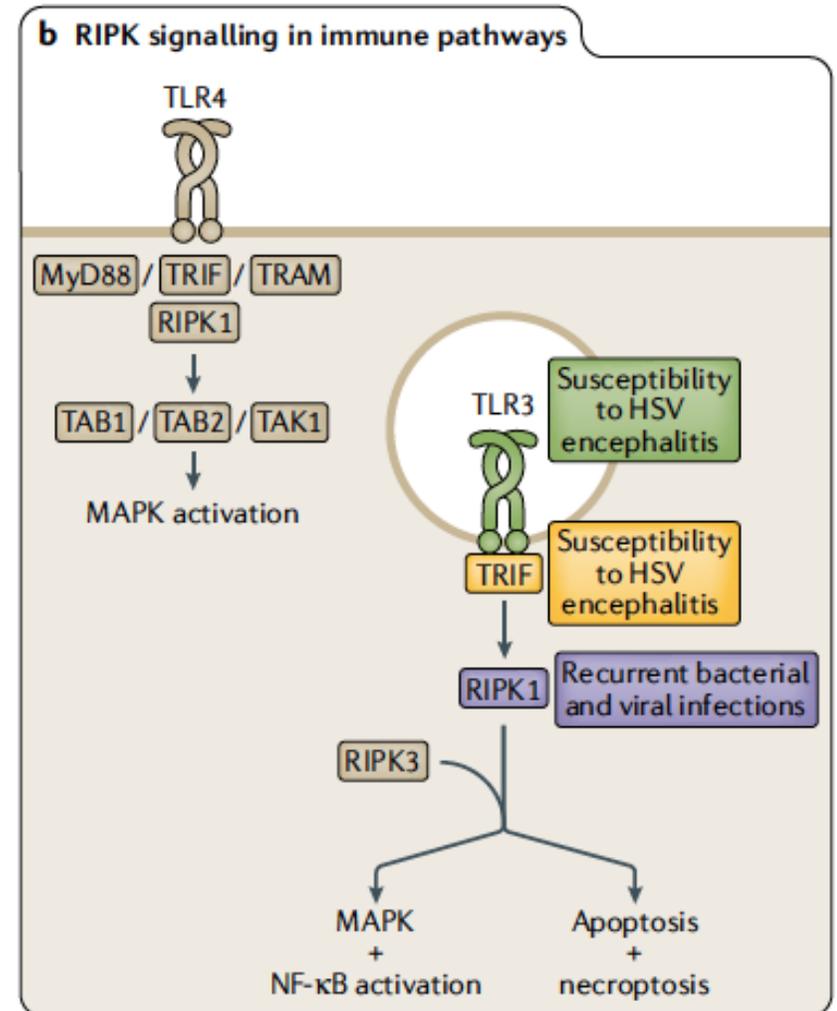
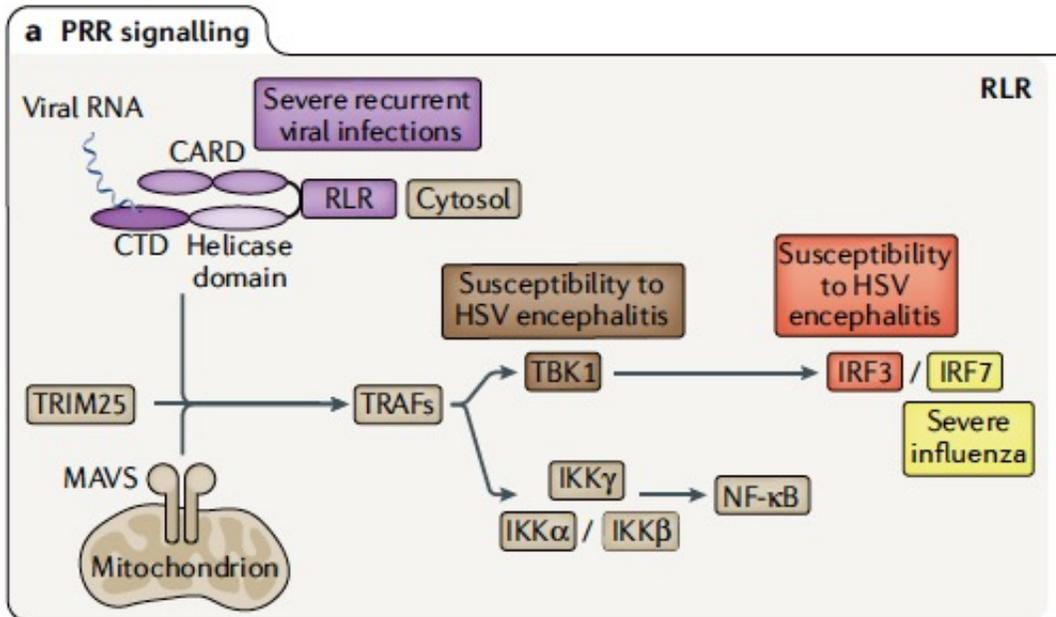


Figure 12-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Gènes de susceptibilité à l'encéphalite herpétique

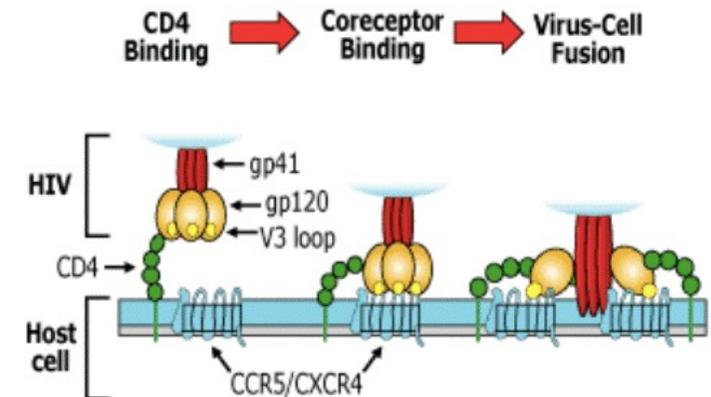


Résistance mendélienne

- Un gène muté apporte la résistance naturelle à une infection par absence de récepteur ou de co-récepteur (++) pour le pathogène
- Transmission récessive...mais mutations très probablement sélectionnées très positivement au cours de l'évolution
- Quatre exemples identifiés à ce jour:
 - Plasmodium vivax (un des agents du paludisme)
 - Absence du co-récepteur DARC à la surface des érythrocytes (1 seule mutation dans le gène DARC)
 - Mutation présente chez plus de 80% des africains...et totalement absente en Europe
 - Probablement d'autres co-récepteurs car certains sujets porteurs du gène muté développent la malaria
 - Parvovirus B19
 - Responsable du mégalérythème épidémique (5ème maladie)
 - Impliqué dans certaines myocardites et risques d'anasarque foeto-placentaire si primo-infection en cours de grossesse
 - Les sujets dont le phénotype érythrocytaire est p (environ 1 sujet sur 200 000) sont totalement résistants à l'infection (absence du récepteur = antigène P ou globoside)
 - Norovirus (principale étiologie des gastro-entérites virales):
 - Nombreuses souches virales différentes génétiquement et présence d'un polymorphisme au niveau du gène FUT2
 - En fonction des mutations portées, résistance à certaines souches virales
 - VIH-1: plusieurs niveaux de variabilité au niveau du co-récepteur CCR5

Infection par VIH-1 et co-récepteur CCR5

- Utilisation alternative de deux co-récepteurs par VIH-1
 - CCR5 en début d'infection (souches R5, à tropisme dit macrophagique)
 - Switch progressif vers CXCR4 (souches X4, à tropisme dit T)
- Caractéristiques du récepteur CCR5
 - Lie de nombreuses chimiokines inflammatoires, notamment CCL3 MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) et CCL5 (RANTES) => internalisation du récepteur
 - Rôle dans le recrutement des leucocytes sur le site de l'infection
 - Non vital (redondance du réseau)
 - Peut être bloqué par certaines molécules (maraviroc)

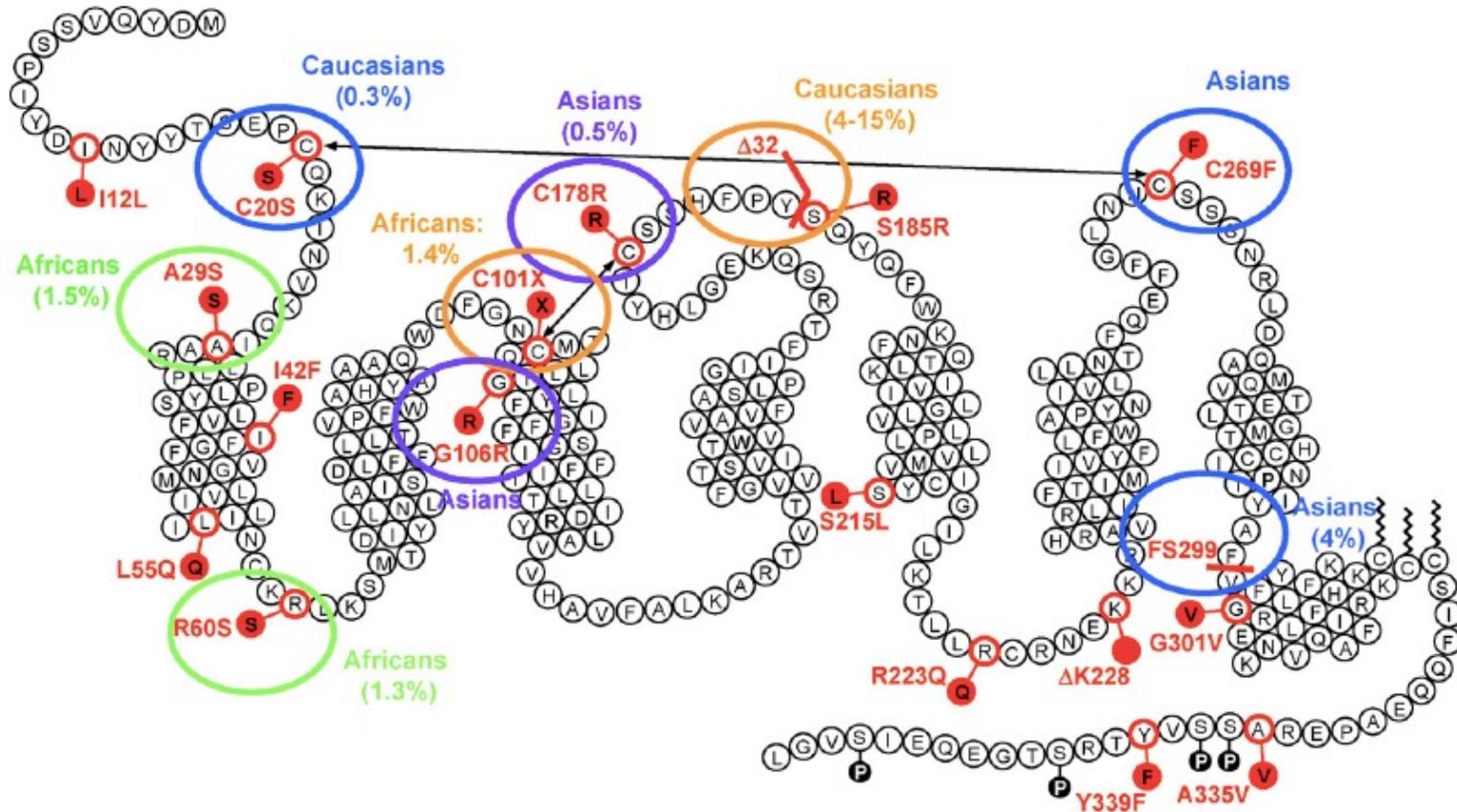


Polymorphisme génétique complexe au niveau de CCR5

Récepteur absent: $\Delta 32$ et C101X (= m303)

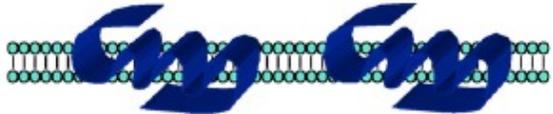
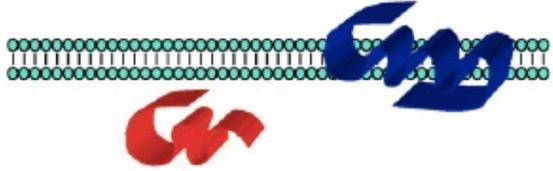
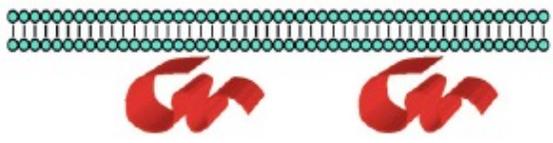
Récepteur peu exprimé ou peu fonctionnel

Récepteur normal



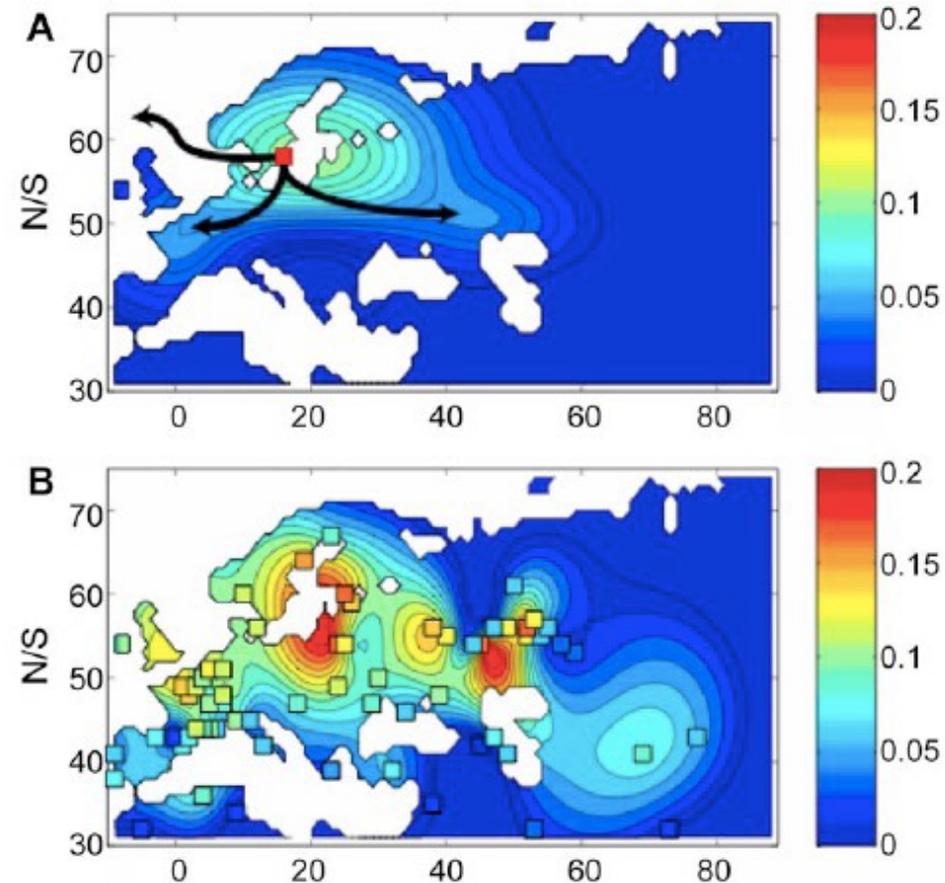
Résistance à l'infection VIH en fonction du génotype de CCR5

- Résistance mendélienne: uniquement CCR5
- Influence plus limitée des polymorphismes au niveau d'autres chimiokines et de leurs récepteurs (cf prédisposition multigénique)

| | Genotype | HIV Susceptibility |
|---|-----------------------|----------------------------------|
|  | WT/WT | Yes |
|  | $\Delta 32$ /WT | Yes (Slower AIDS progression) |
|  | $\Delta 32/\Delta 32$ | Highly Resistant |
|  | $\Delta 32/m303$ | Highly Resistant |

Origine et expansion géographique de la mutation $\Delta 32$

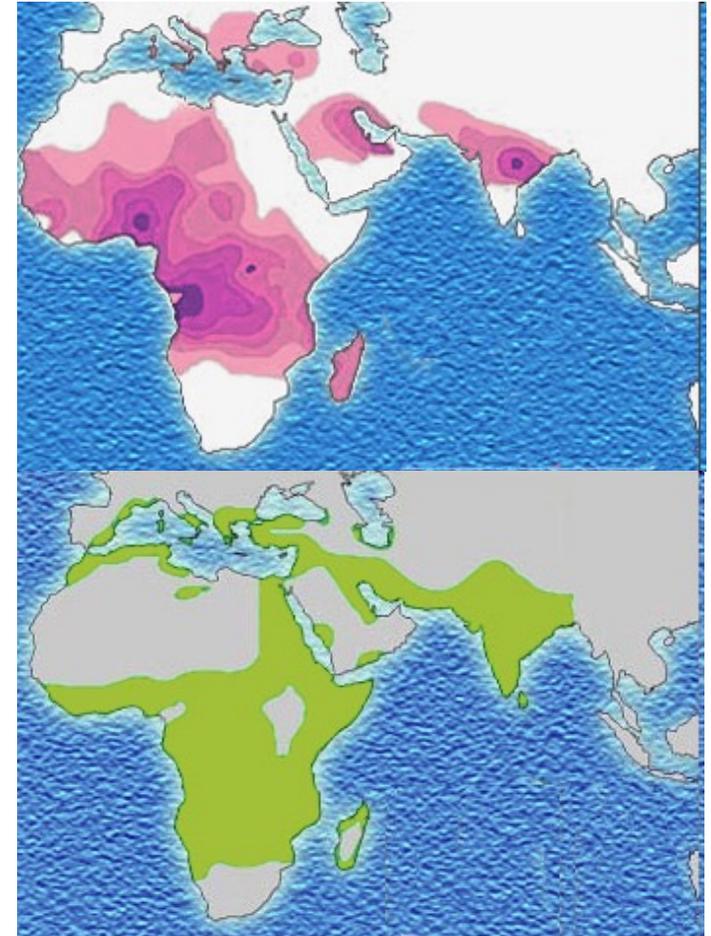
- Etudes génétiques des populations: mutation survenue il y a moins de 5000 ans
- Totalement absente chez les natifs d'Afrique sub-saharienne, d'Asie et d'Amérique
- Expansion sous l'influence de la colonisation?
- Sélection positive du gène délété, sous l'influence probable de plusieurs agents infectieux
 - VIH-1: trop récent...
 - Peste: a surtout touché l'Asie et la méditerranée...
 - Contribution de la variole? De virus Ebola-like?
- La délétion augmente la susceptibilité à l'infection par le virus West Nile.....et pourrait être associée à certaines maladies autoimmunes



Prédisposition par présence de gènes majeurs

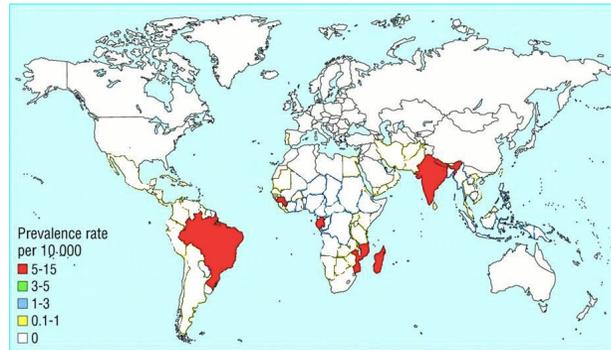
- Concept du « major gene/locus »: gène dont l'influence sur le développement de la maladie est importante mais pas suffisante (intervention d'autres gènes et/ou de facteurs environnementaux)
- Exemples typiques:
 - Formes sévères de paludisme à *Plasmodium falciparum*
 - Les patients porteurs d'une mutation au niveau de la chaîne beta de l'hémoglobine (allèle normal => HbA, allèle muté => HbS) ne développent pas de forme neurologique du paludisme
 - Les sujets homozygotes HbS développent la drépanocytose
 - Autres parasitoses :
 - Formes hépatiques des infections par *Schistosoma mansoni*
 - Kala-azar après infection par *Leishmania donovani* (22q12)
 - Mycobactéries
 - Tuberculose pulmonaire
 - Lèpre

Drépanocytose



Paludisme

La lèpre



- Pathologie liée à *Mycobacterium leprae*
- 250 000 nouveaux cas par an dans le monde
- Seuls 5 % des patients contaminés développent la maladie
- Au moins deux gènes majeurs identifiés: impliqués dans le développement des formes symptomatiques
 - Gène PARK 2 (dégradation des TLR)
 - Gène LTA (lymphotoxine α)
- Deux formes cliniques, en fonction de l'orientation de la TH1/TH2: région 10p13, locus à préciser

| Infection with <i>Mycobacterium leprae</i> can result in different clinical forms of leprosy | |
|---|---|
| There are two polar forms, tuberculoid and lepromatous leprosy, but several intermediate forms also exist | |
| Tuberculoid leprosy | Lepromatous leprosy |
| | |
| Organisms present at low to undetectable levels | Organisms show florid growth in macrophages |
| Low infectivity | High infectivity |
| Granulomas and local inflammation. Peripheral nerve damage | Disseminated infection. Bone, cartilage, and diffuse nerve damage |
| Normal serum immunoglobulin levels | Hypergammaglobulinemia |
| Normal T-cell responsiveness. Specific response to <i>M. leprae</i> antigens | Low or absent T-cell responsiveness. No response to <i>M. leprae</i> antigens |

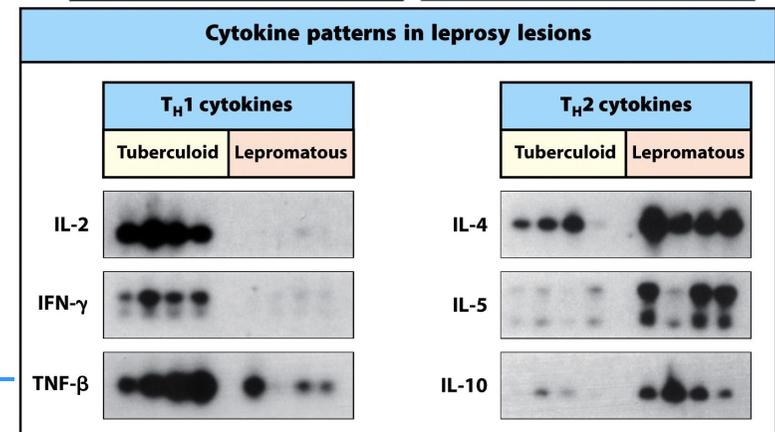
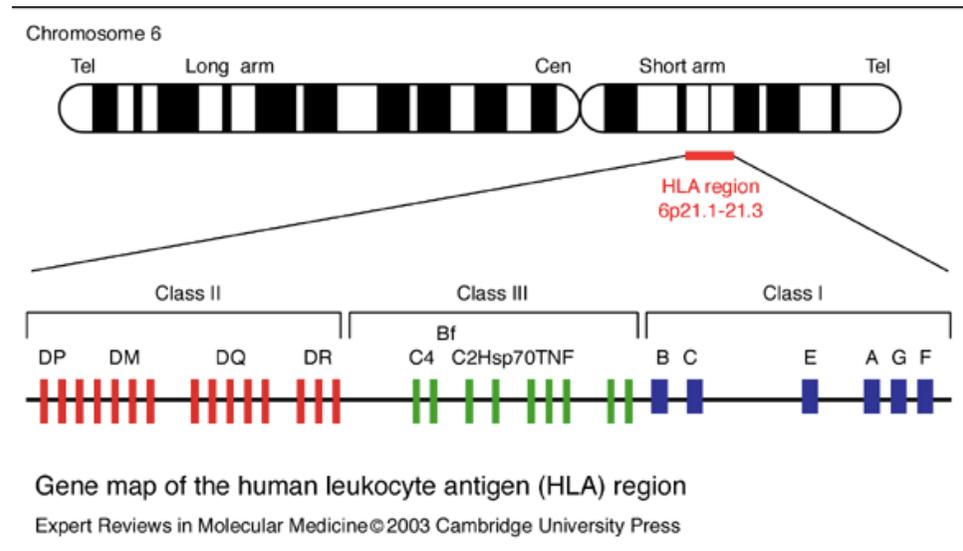


Figure 12-6 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Prédisposition multigénique

- Très grandes difficultés pour identifier l'ensemble des gènes impliqués: nombreux gènes/une maladie
- Nombreuses pathologies infectieuses concernées
- HLA classe I et classe II: zone du génome humain la plus polymorphe
- Deux patterns:
 - Oligogénique (proche de la notion de gènes majeurs): la présentation de la maladie dépend de deux ou quelques gènes majeurs, associé à d'autres facteurs qui ont une contribution plus faible
 - Multigénique: la maladie dépend de nombreux gènes, dont chacun produit un petit effet
- Les seules données disponibles à ce jour ont été obtenues au niveau de la population globale, sans données sur l'impact au niveau individuel



chr6 (p22.1-p21.31)

- Parasites
- *L. donovani* / *L. infantum chagasi*
- Bacteria
- *M. leprae*
 - *S. aureus*
 - *S. thyphi*
- Viruses
- EBV
 - HBV
 - HCV
 - VZV
 - HIV
 - HPV
 - IAV

HLA class I

rs4148247 | rs1265112 |
rs1632862 | rs9262632 |
rs3131018 | rs3130542 |
rs9264942 | rs2523608 |
rs2523590 | rs2596542 |
rs59440261 | rs2516448 |
rs4418214 | rs114864815 |
rs2255221 | rs2395029 |

HLA class II

rs9368699 | rs910049 | rs378352 |
rs9267665 | rs3817963 | rs3077 |
rs2071286 | rs9357152 |
rs422951 | rs4273729 |
rs9405098 | rs9277535 |
rs3135363 | rs4282438 |
rs3129859 | rs9366816 |
rs3129860 |
rs115231074 |
rs477515 | *
rs602875 |
rs9461776 |
rs9271100 |
rs73730372 |
rs9271858 |
rs2854275 |
rs9275319 |
rs2856718 |
rs9275572 |
rs7765379 |
rs9276370 |
rs9276423 |
rs7756516 |
rs7453920 |

Scale
chr6: 29,000,000 |

30,000,000 |

2 Mb |

31,000,000 |

32,000,000 |

hg19 |

33,000,000 |

34,000,000 |

Implications également au niveau de la prise en charge des patients

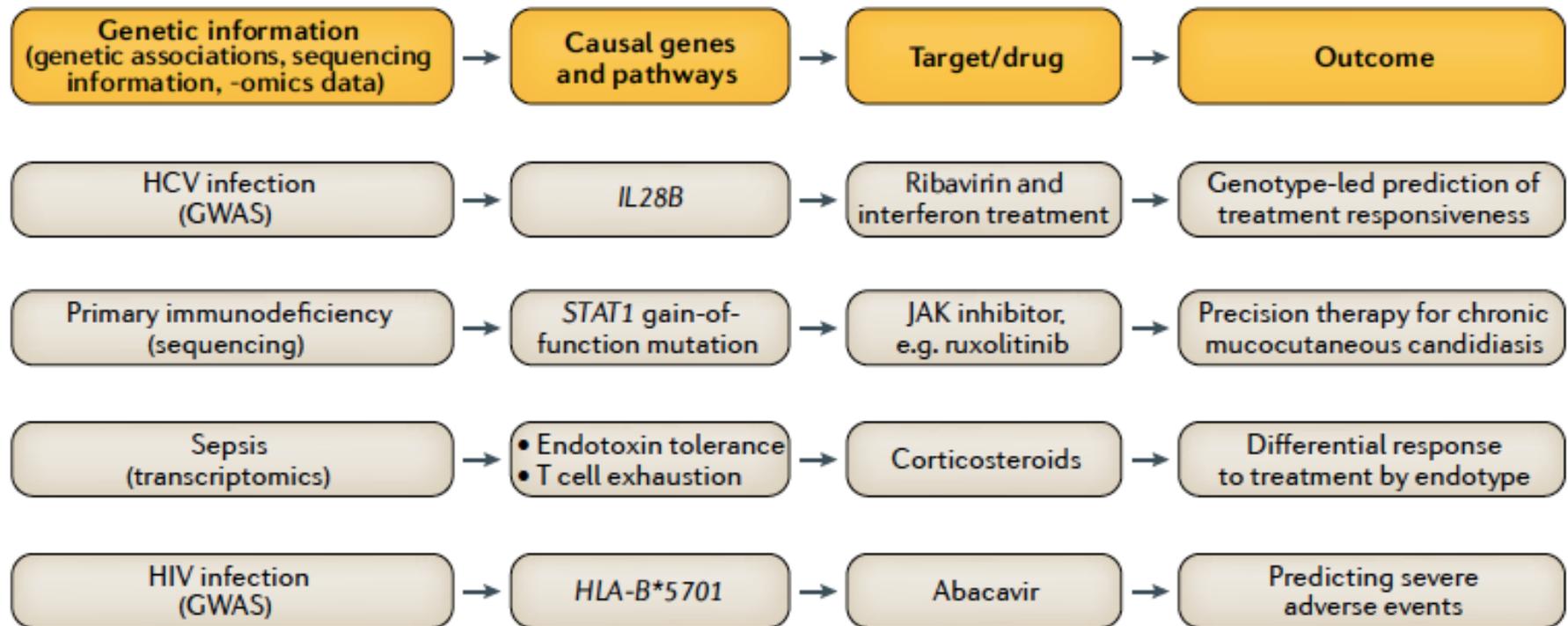
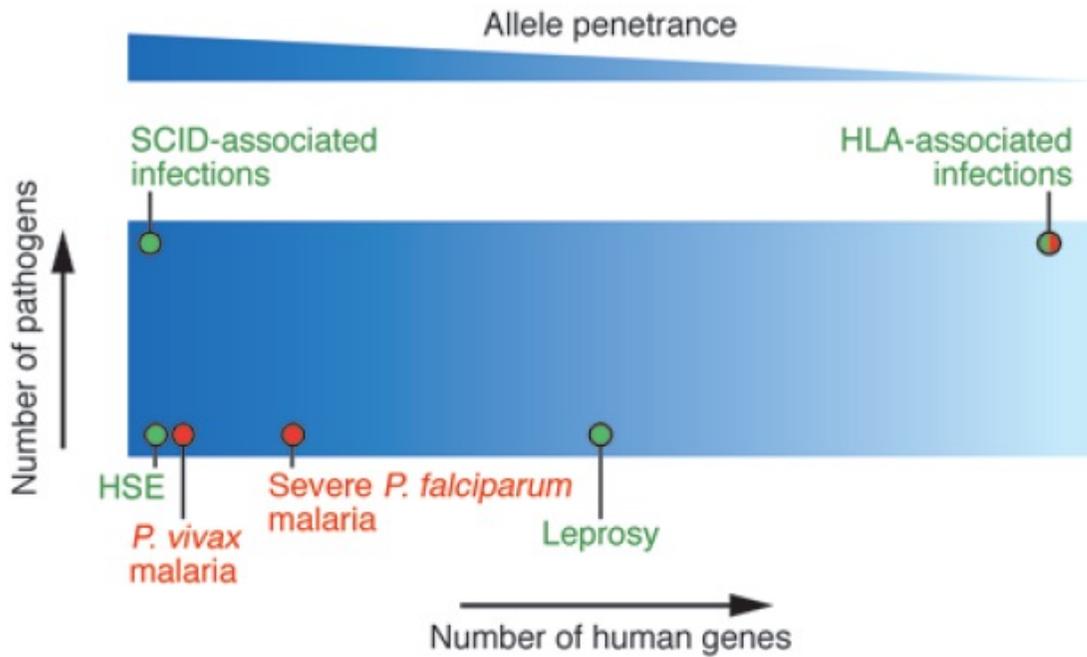
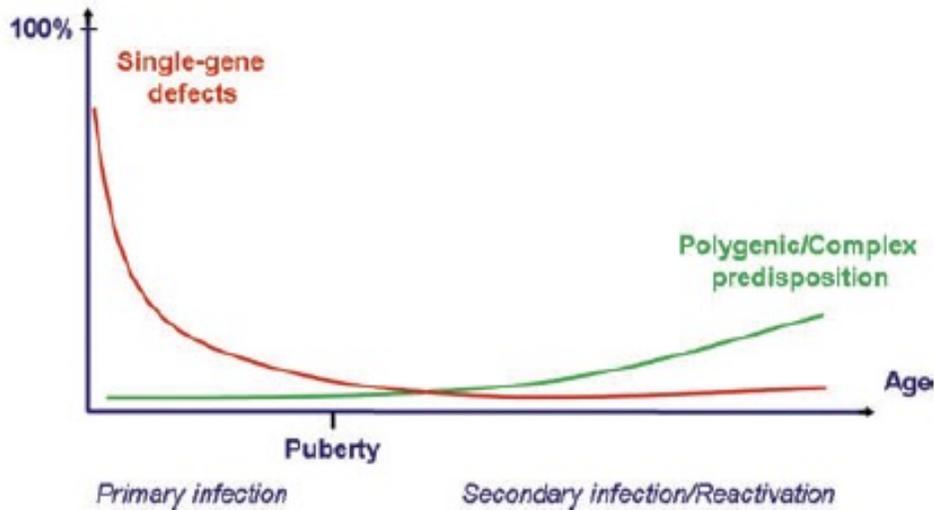


Fig. 2 | Precision medicine approaches in infectious disease informed by human genetics. Examples of how



Genetic cases of life-threatening infections



- Evolution génétique
 - Sélection positive de la plupart des mutations dans les gènes impliqués dans l'immunité, en particulier pour HLA et les KIR (récepteurs impliqués dans la réponse NK)
 - reflet de la pression exercée par la diversité et l'évolution des microorganismes au cours du temps
 - Induit un très grand polymorphisme génétique, qui permet de lutter efficacement contre la plupart des micro-organismes
 - Sauf DC-sign: très conservé (point d'ancrage aux cellules dendritiques +++ pour de nombreux virus)