Susceptibilité de l'hôte aux infections

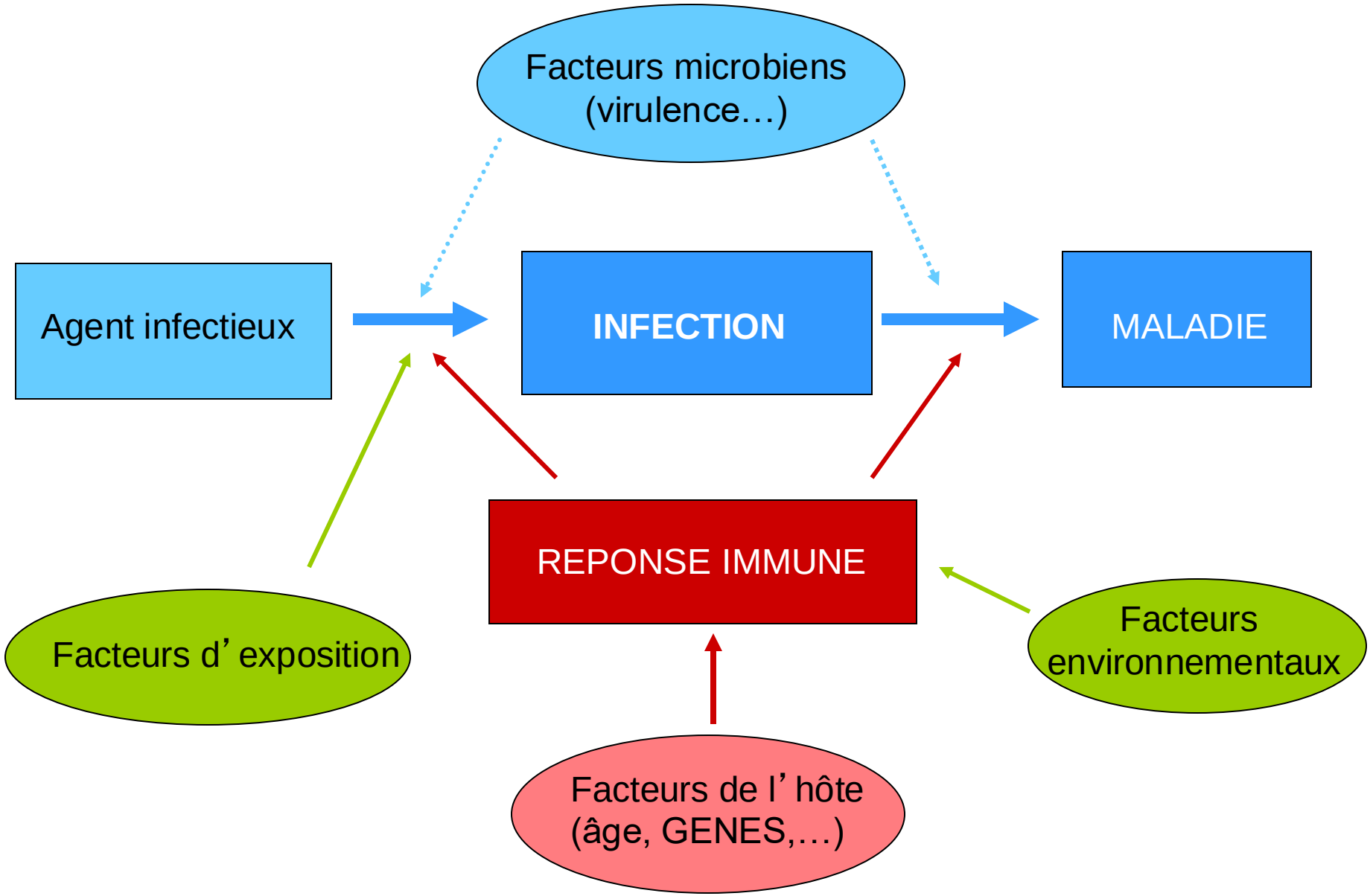
Cours M1 Microbiologie-Pathologies

Pr BM Imbert-Marcille, 2024-2025

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 relevants (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



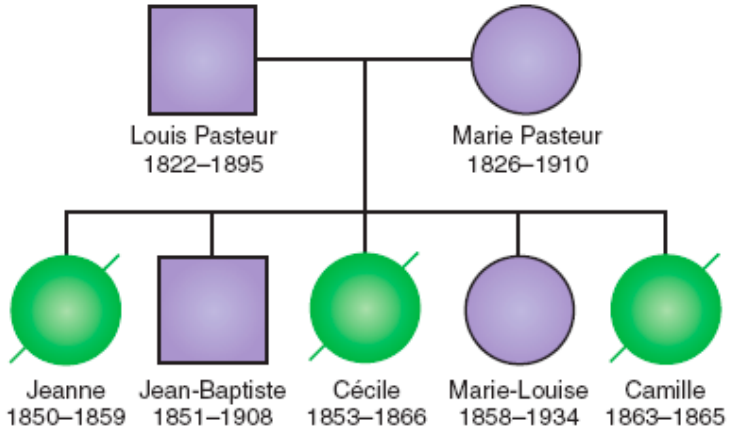
Différents contextes de modulation de la réponse immune

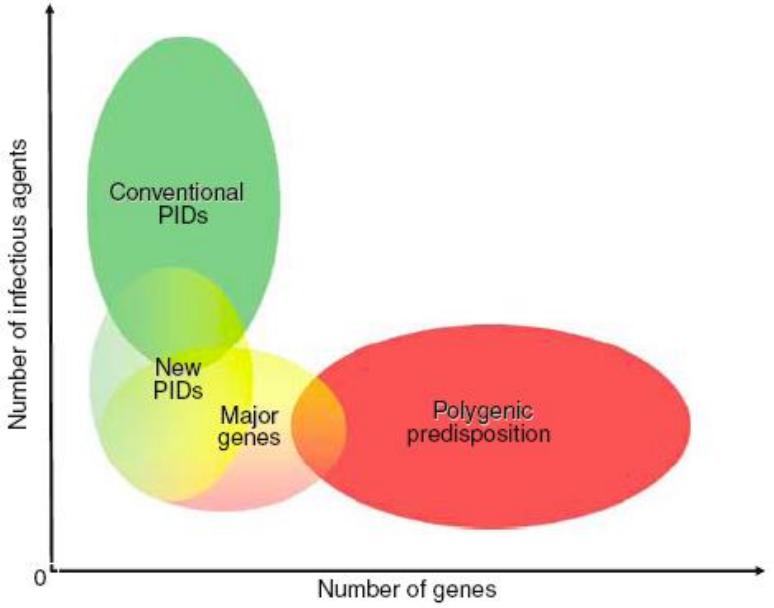
- Le plus souvent: diminution de la réponse immune (immunodépression)
  - Explique mauvais contrôle de l'infection
  - Plusieurs causes et plusieurs niveaux de déficits
    - Physiologiques: grossesse, âges extrêmes de la vie (immaturité immunologique du NN, sénessence immunitaire), malnutrition
    - 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

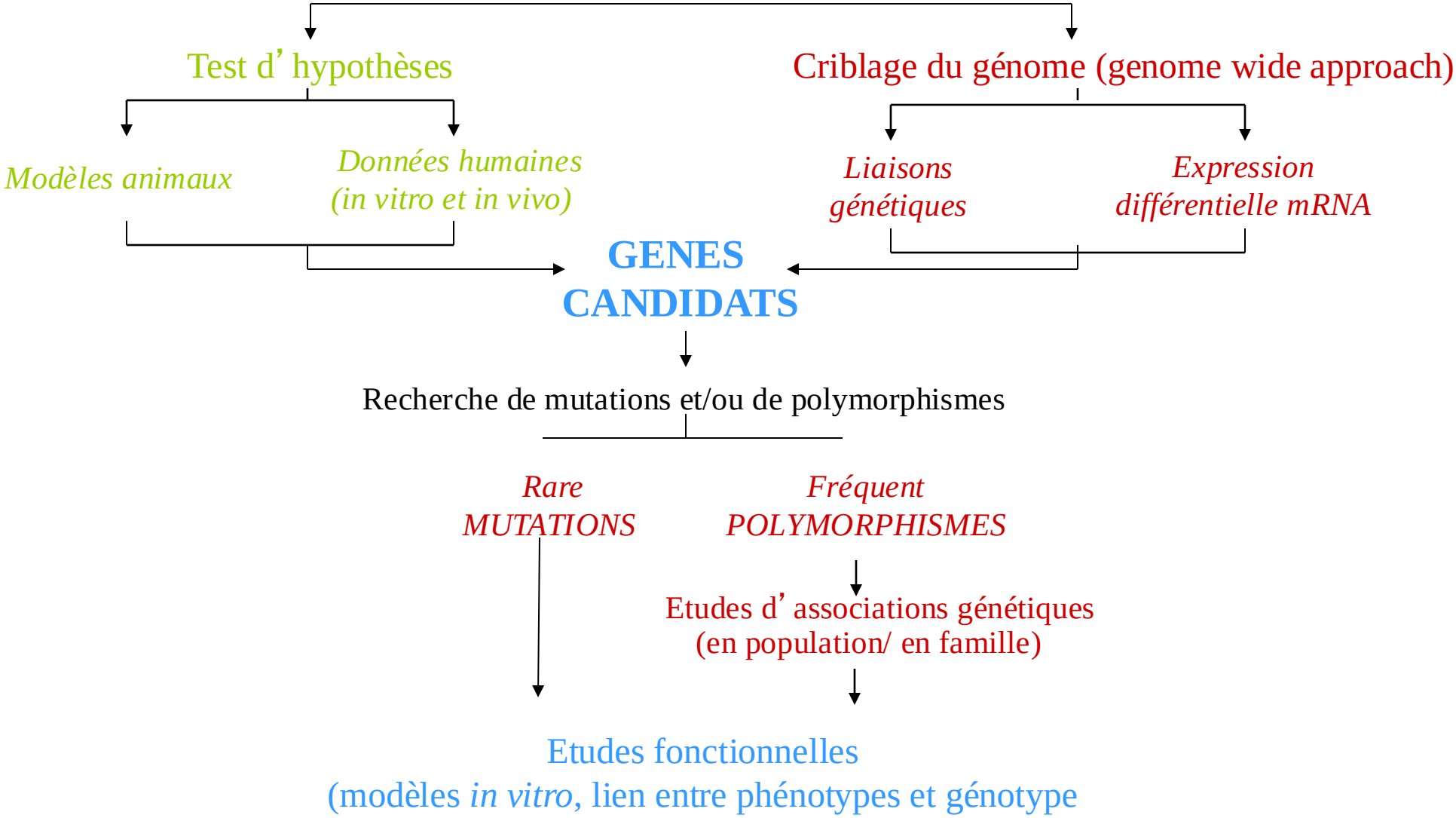
La susceptibilité génétique de l'hôte



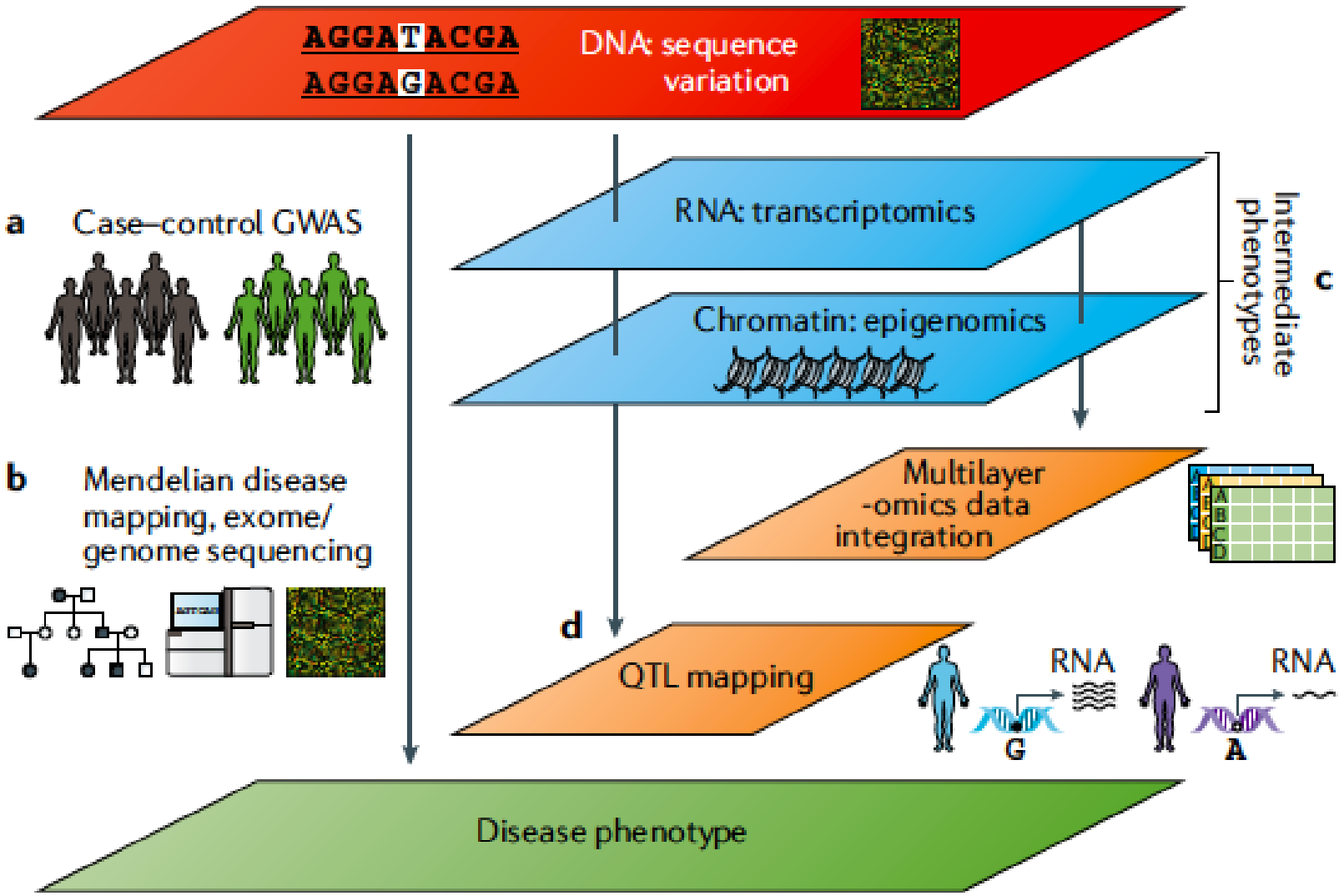


- Plusieurs niveaux:
  - Un ou deux gènes impliqués:
    - Prédisposition mendélienne (monogénique) à des infections multiples
    - Prédisposition mendélienne à une infection unique
    - Résistance mendélienne
  - Plusieurs gènes impliqués
    - Gènes majeurs
    - Prédisposition multigénique
- Difficultés 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
- Déficits 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): 1ère description d'une prédisposition monogénique à un agent infectieux
  - Lymphoprolifératıons liées à l'X (syndrome de Purtillo) => prolifération lymphocytaire fatale au cours de la primoinfection par EBV, déficit touchant spécifiquement le contrôle de la prolifération des lympho 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 primoinfection (+++), 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

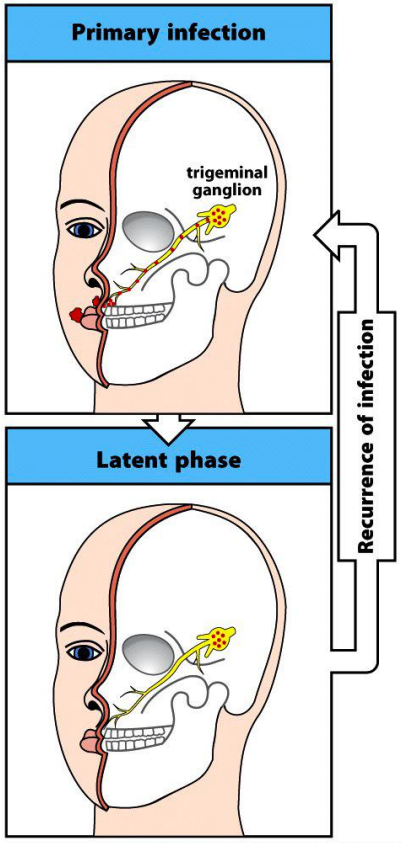
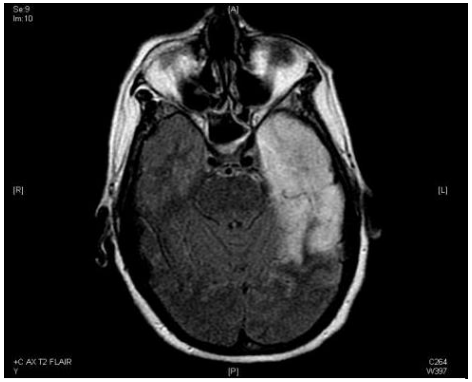
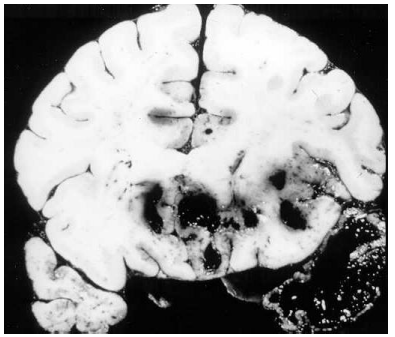
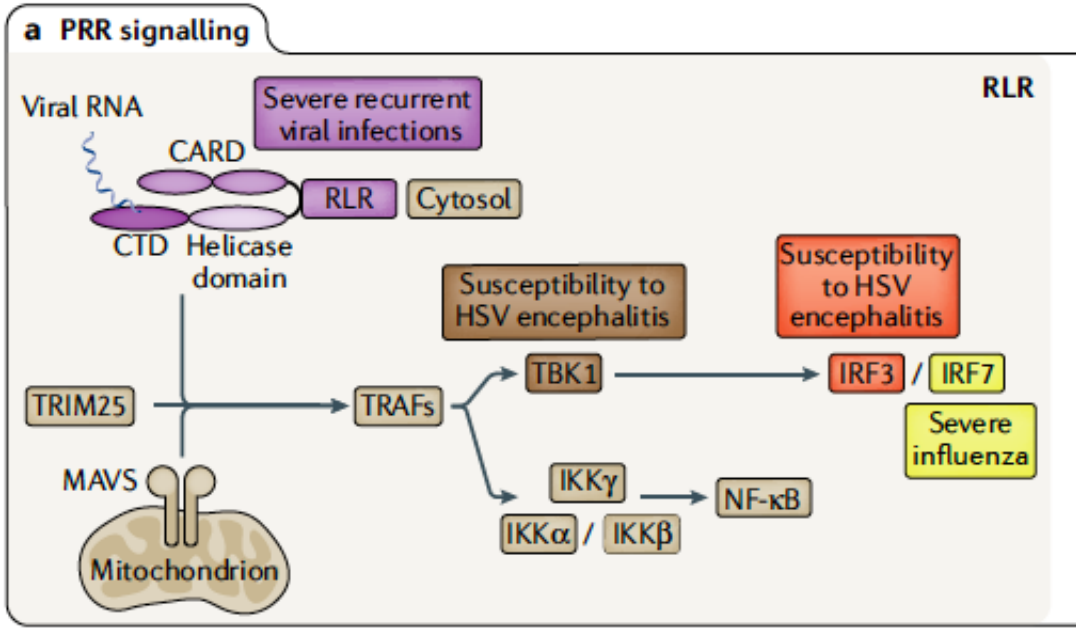


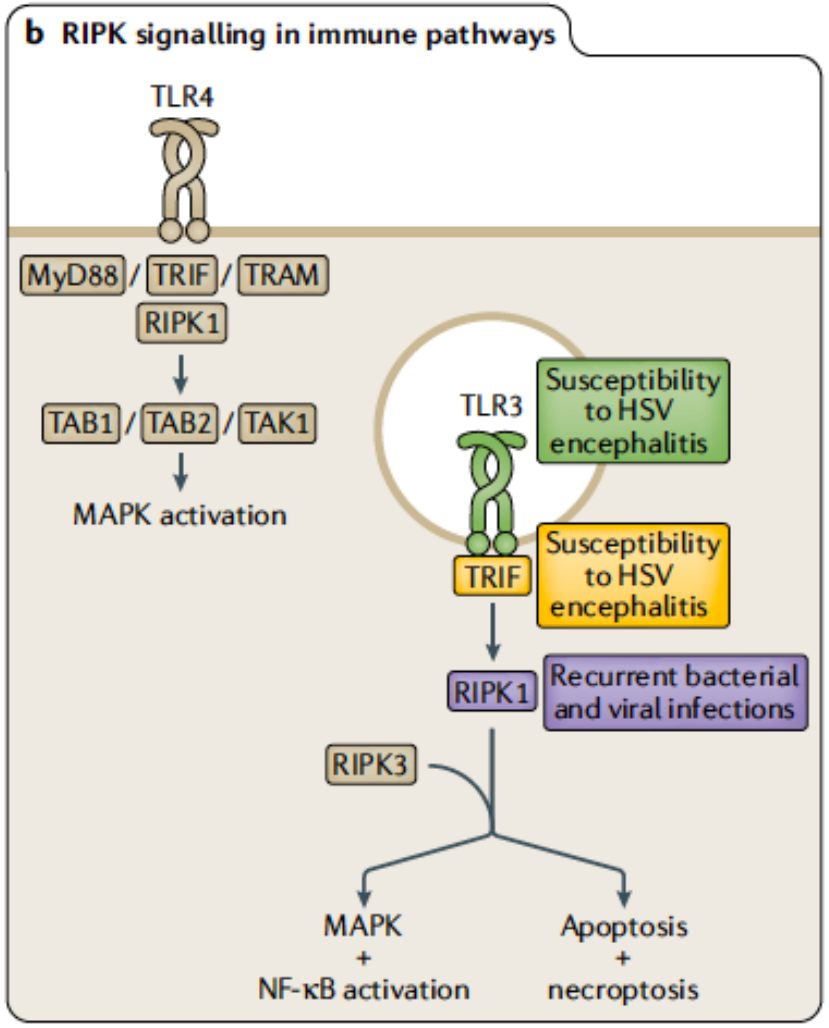
Figure 12-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)





Gènes de susceptibilité à l'encéphalite herpétique



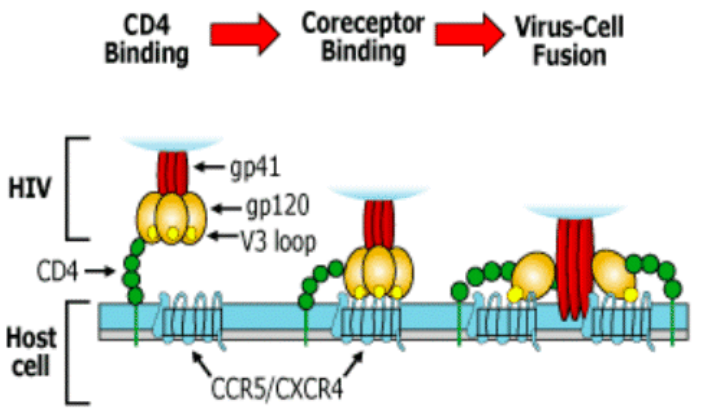


Résistance mendélienne

- 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 érythocytes (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 primoinfection en cours de grossesse
    - Les sujets dont le phénotype érythrocytaire est p (environ 1 sujet sur 200 000) sont totalement résistant 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-1α), CCL4 (MIP-1β) 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)

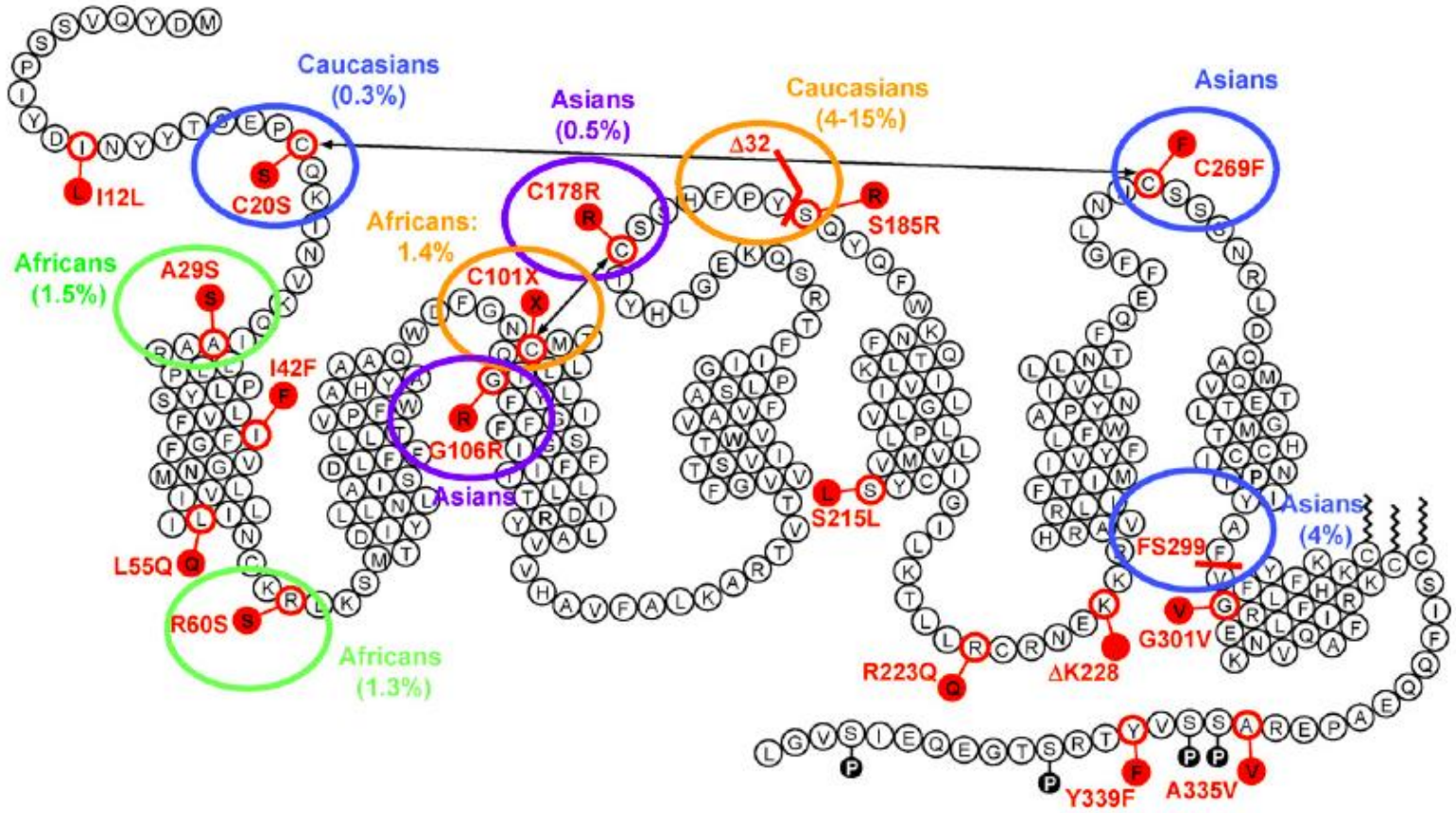


Polymorphisme génétique complexe au niveau de CCR5

Récepteur absent: Δ32 et C101X (= m303)

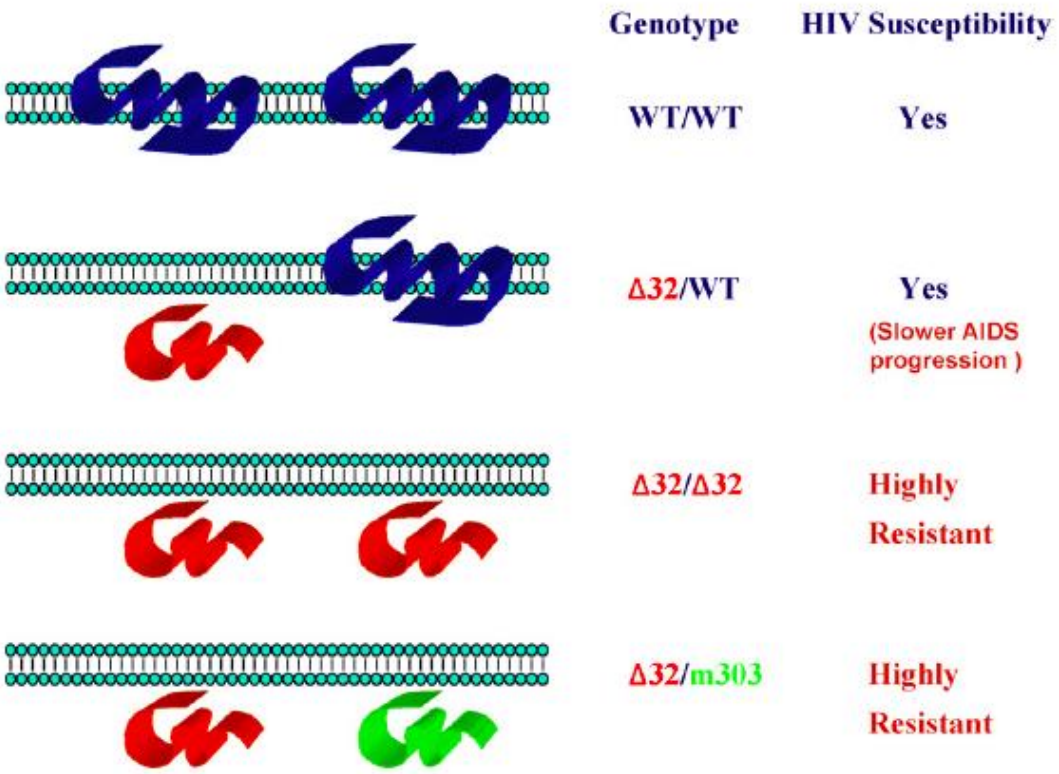
Récepteur peu exprimé ou peu fonctionnel

Récepteur normal



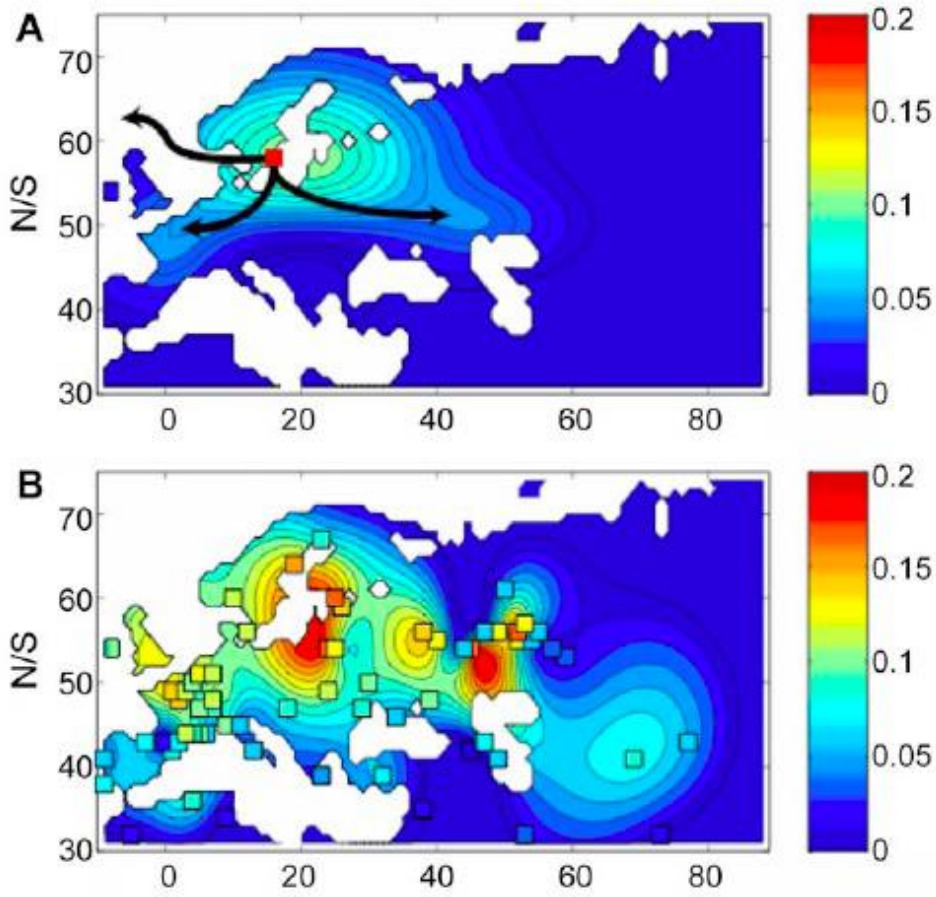
Résistance à l'infection VIH en fonction du génotype de CCR5

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



Origine et expansion géographique de la délétion Δ32

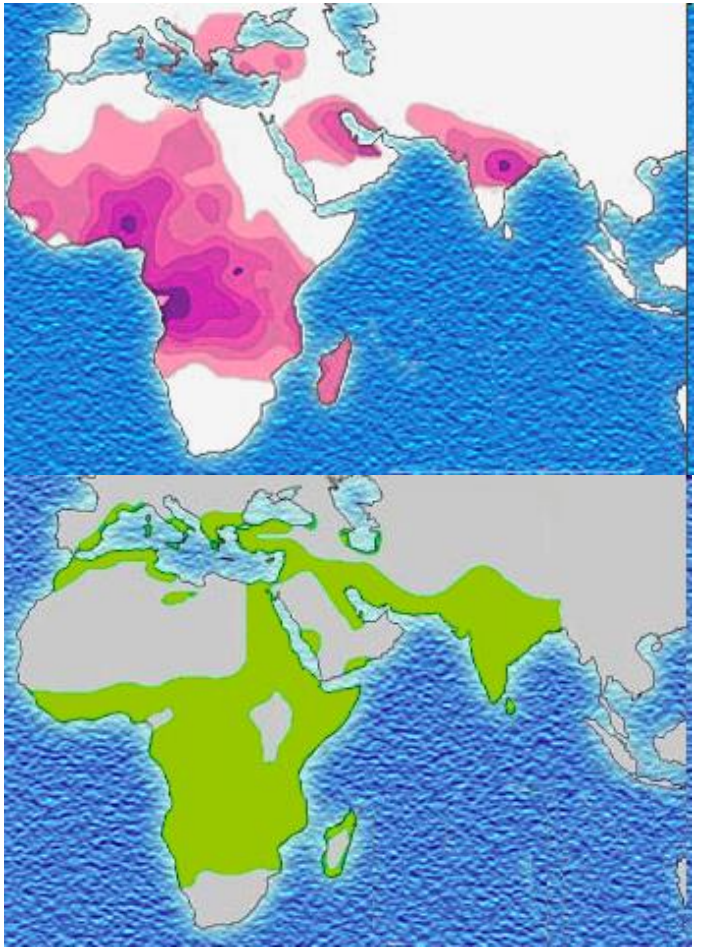
- Etudes génétiques des populations: mutation survenue il y a moins de 5000 ans
- Totalement absente chez les natifs d'Afrique sub-saharienne, d'Asie et d'Amérique
- Expansion sous l'influence de la colonisation?
- Sélection positive du gène délété, sous l'influence probable de plusieurs agents infectieux
  - 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

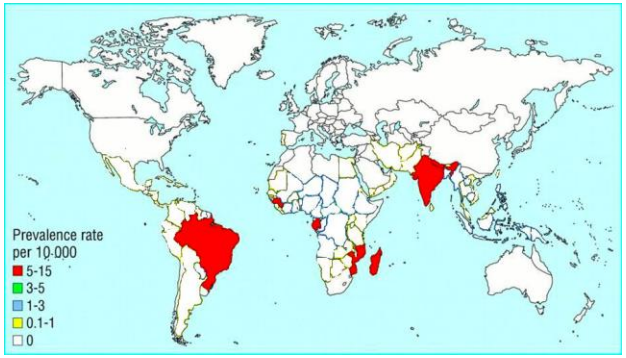
- Concept du « major gene/locus »: gène dont l'influence sur le développement de la maladie est importante mais pas suffisante (intervention d'autres gènes et/ou de facteurs environnementaux)
- Exemples typiques:
  - Formes sévères de paludisme à Plasmodium falciparum
    - Les patients porteurs d'une 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

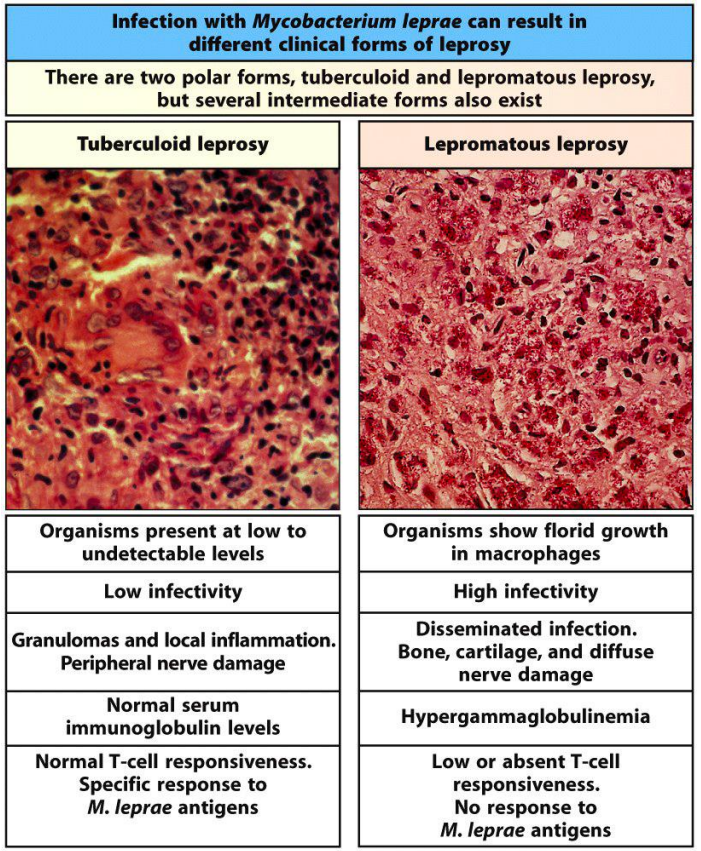


Paludisme

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



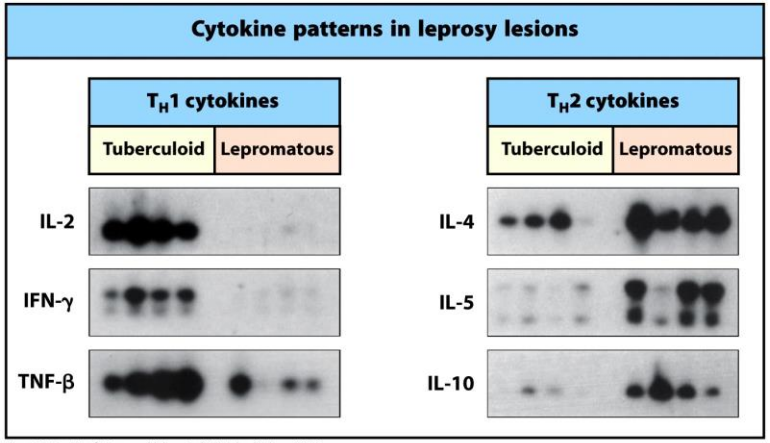
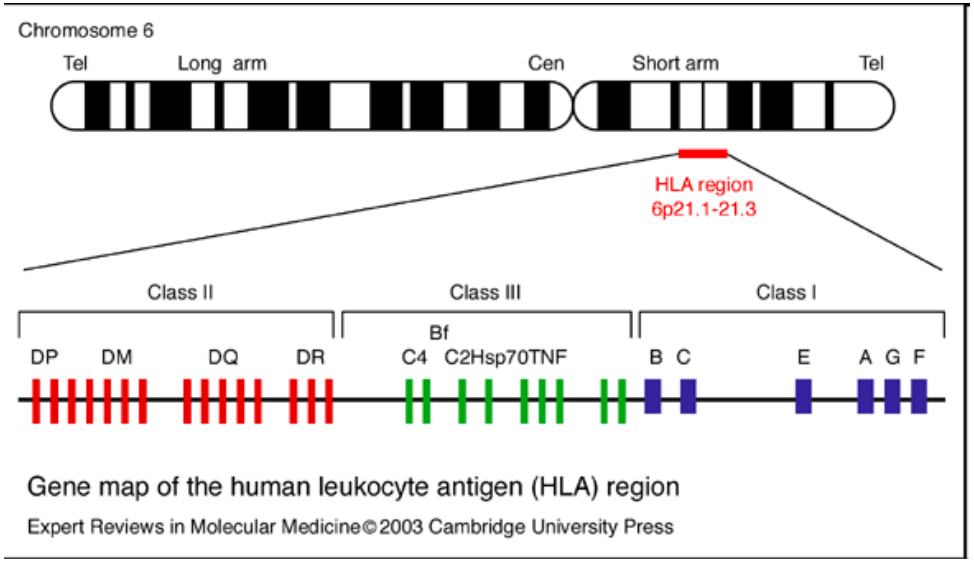


Figure 12-6 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

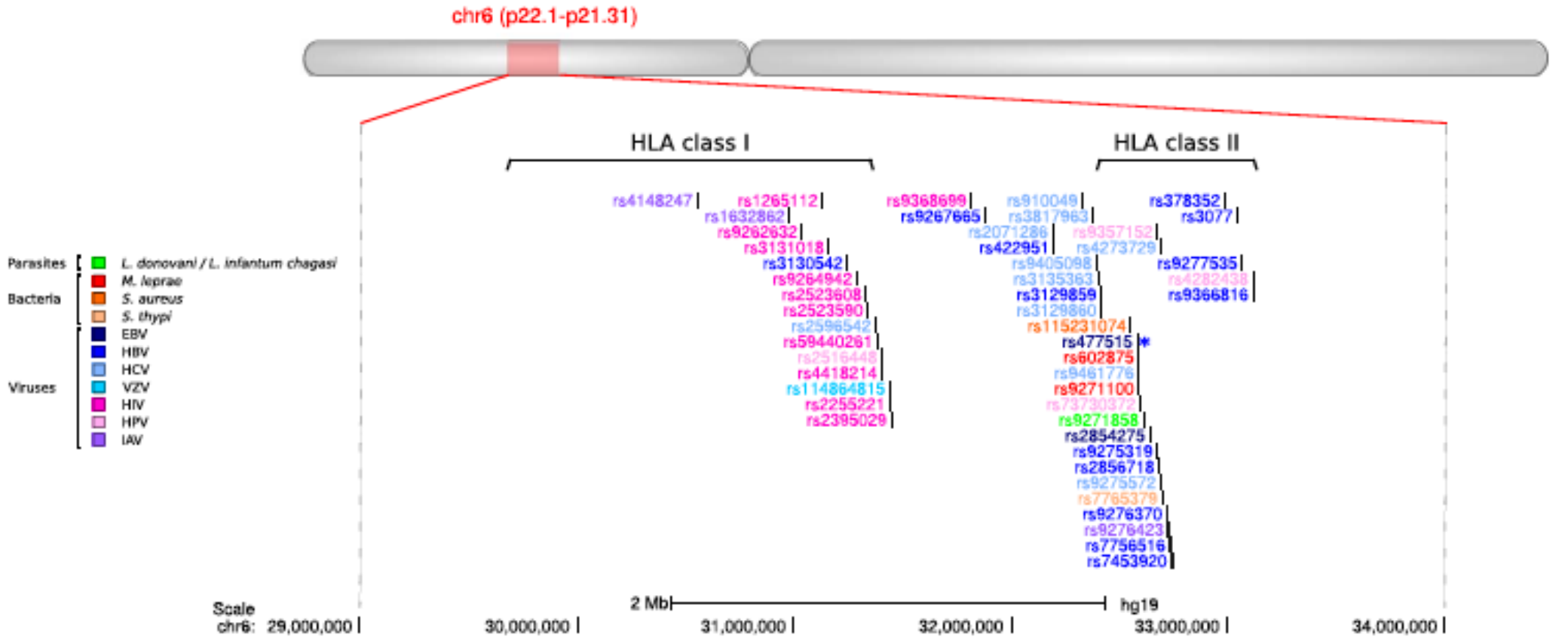
Prédisposition multigénique

- 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



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine© 2003 Cambridge University Press


chr6 (p22.1-p21.31)
HLA class I
HLA class II
rs4148247
rs1265112
rs1632862
rs9262632
rs3131018
rs3130542
rs9264942
rs2523608
rs2523590
rs2596542
rs59440261
rs2516448
rs4418214
rs114864815
rs2255221
rs2395029
rs9368699
rs9267665
rs910049
rs3817963
rs2071286
rs422951
rs9405098
rs3135363
rs3129859
rs3129860
rs115231074
rs477515
rs602875
rs9461776
rs9271100
rs73730372
rs9271858
rs2854275
rs9275319
rs2856718
rs9275572
rs7765379
rs9276370
rs9276423
rs7756516
rs7453920
rs378352
rs3077
rs9357152
rs4273729
rs9277535
rs4282438
rs9366816
Parasites
L. donovani / L. infantum chagasi
Bacteria
M. leprae
S. aureus
S. thypi
Viruses
EBV
HBV
HCV
VZV
HIV
HPV
IAV
Scale
chr6:
29,000,000
30,000,000
31,000,000
32,000,000
33,000,000
34,000,000
2 Mb
hg19

Implications également au niveau de la prise en charge des patients

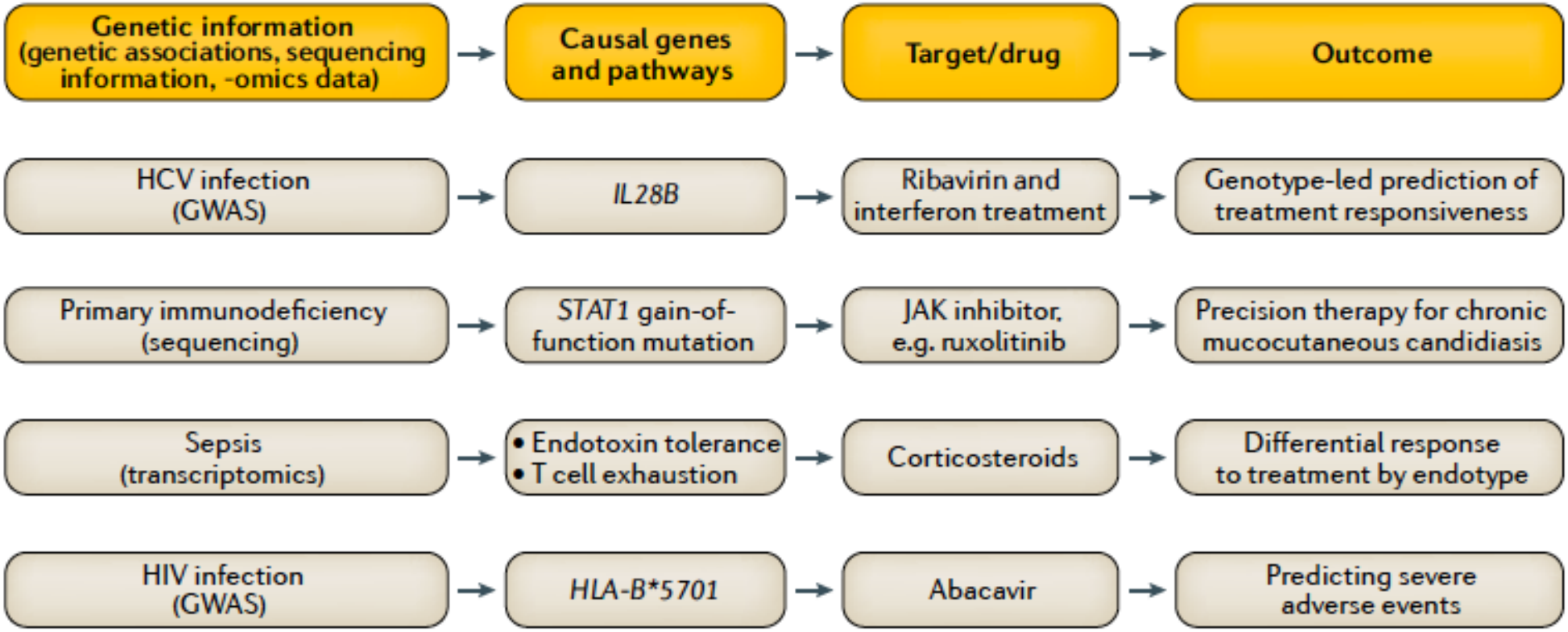
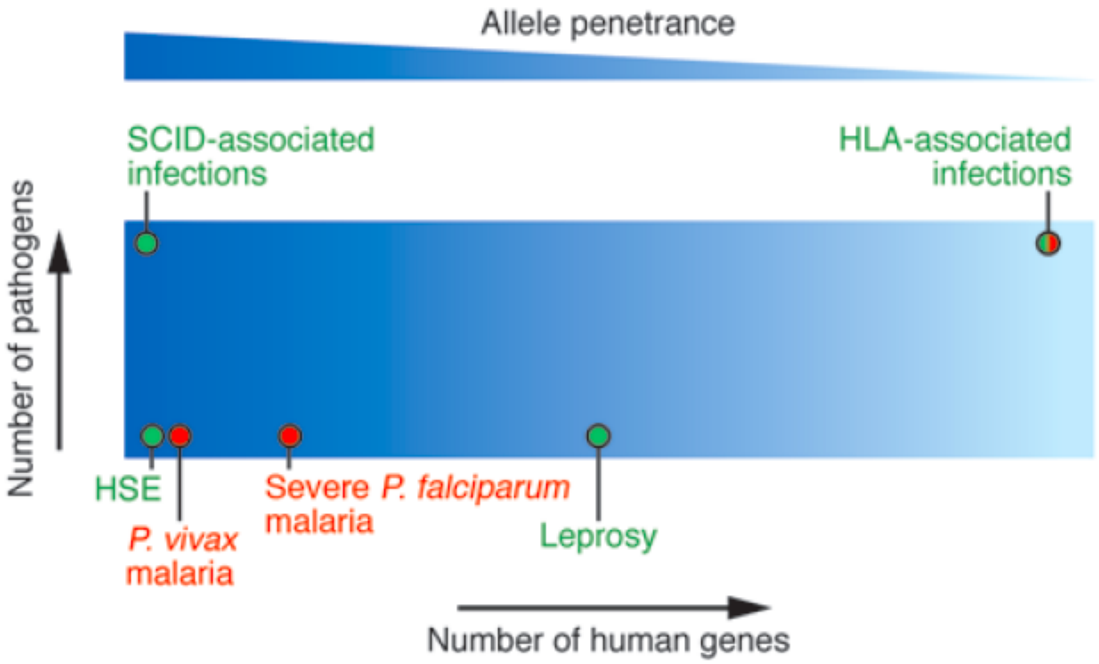
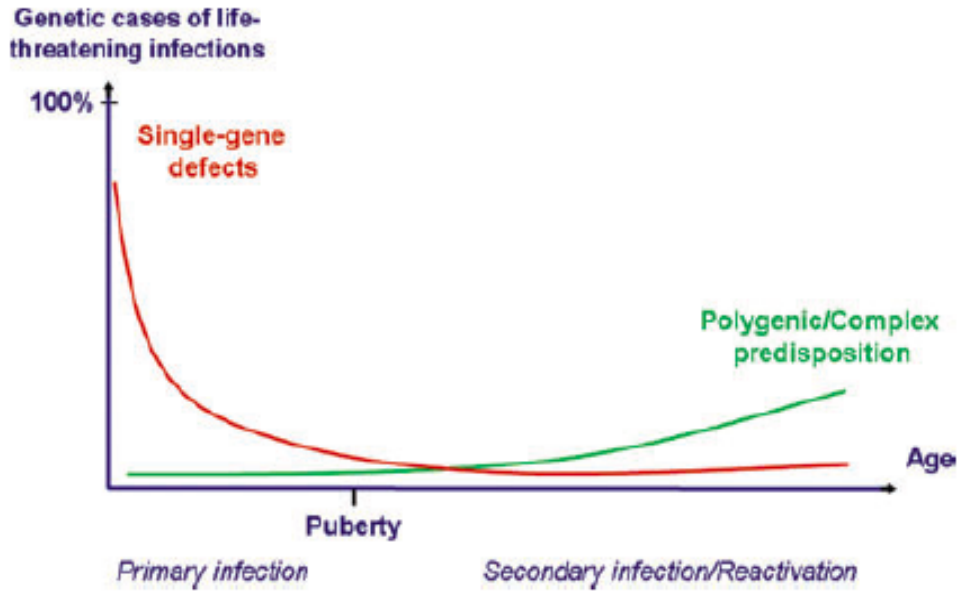


Fig. 2 | **Precision medicine approaches in infectious disease informed by human genetics.** Examples of how





- 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)