

UE Pharmacie - Microbiologie

Le monde Microbien : Partie 3 : **La société microbienne : leur vie sur la terre, chez l'homme**

Professeur Emmanuel DROUET

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Chapitre 8 : Vie sociale des microbes

- Intimité (symbiose et endosymbiose)
- La communauté microbienne
- Les parasites: le visiteur non désiré!

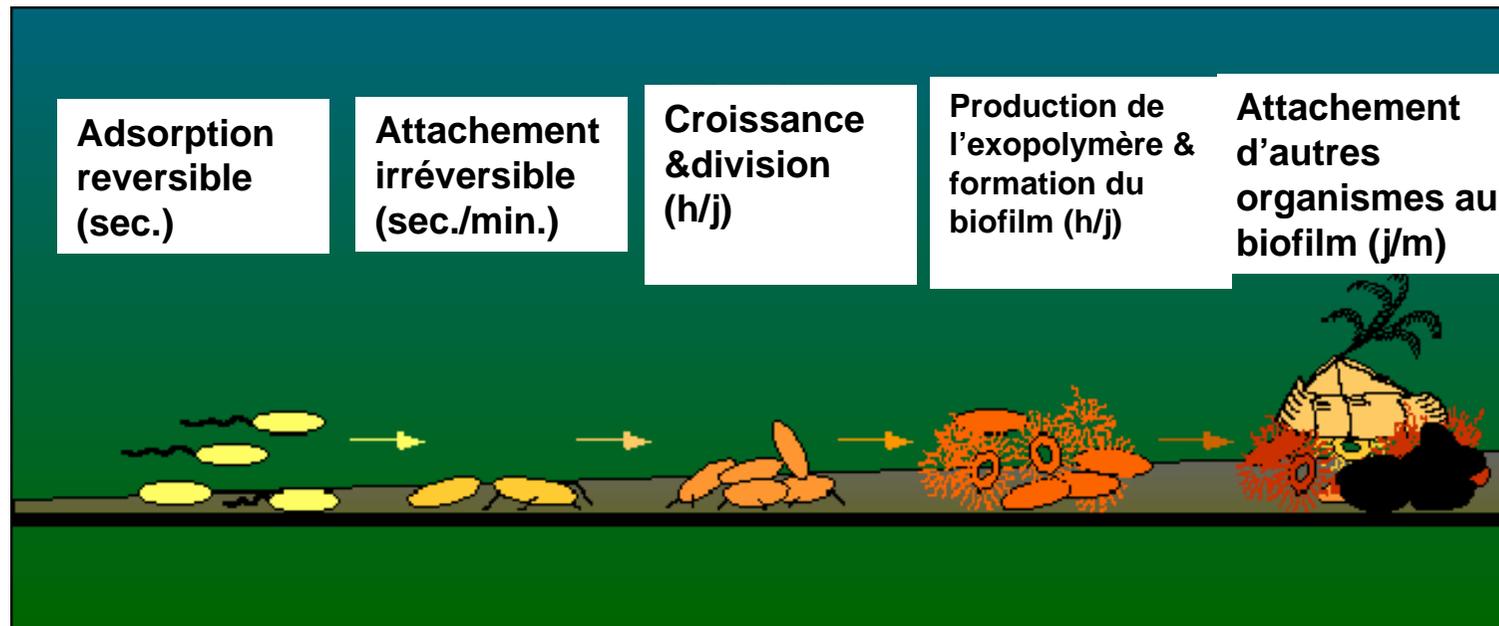
Symbiose

“Vivre ensemble”

- Symbiose = Vie en commun de deux (ou plus) organismes différents ou symbiotes
- Les scientifiques classent les relations symbiotiques comme :
 - Mutuelles (bénéfice pour chaque partie)
 - Commensales (bénéfice pour seulement un symbiote)
 - Parasites (l'un exploite ou endommage (voire tue) l'autre)

Symbiose mutuelle: le biofilm

- Agrégat de micro-organismes constituant un film adhérent à une surface immergée ou soumise à un environnement liquide (eau ou autre)
- Dans leur habitat naturel, les bactéries vivent le plus souvent attachées à des supports (mode de vie « sessile »)
- Les bactéries tendent à s'associer en communauté en formant des micro-colonies et à se recouvrir de polymères organiques



Différents biofilms



Cathéters



Intestin grêle

Un biofilm pathologique : La carie dentaire



Commensalisme

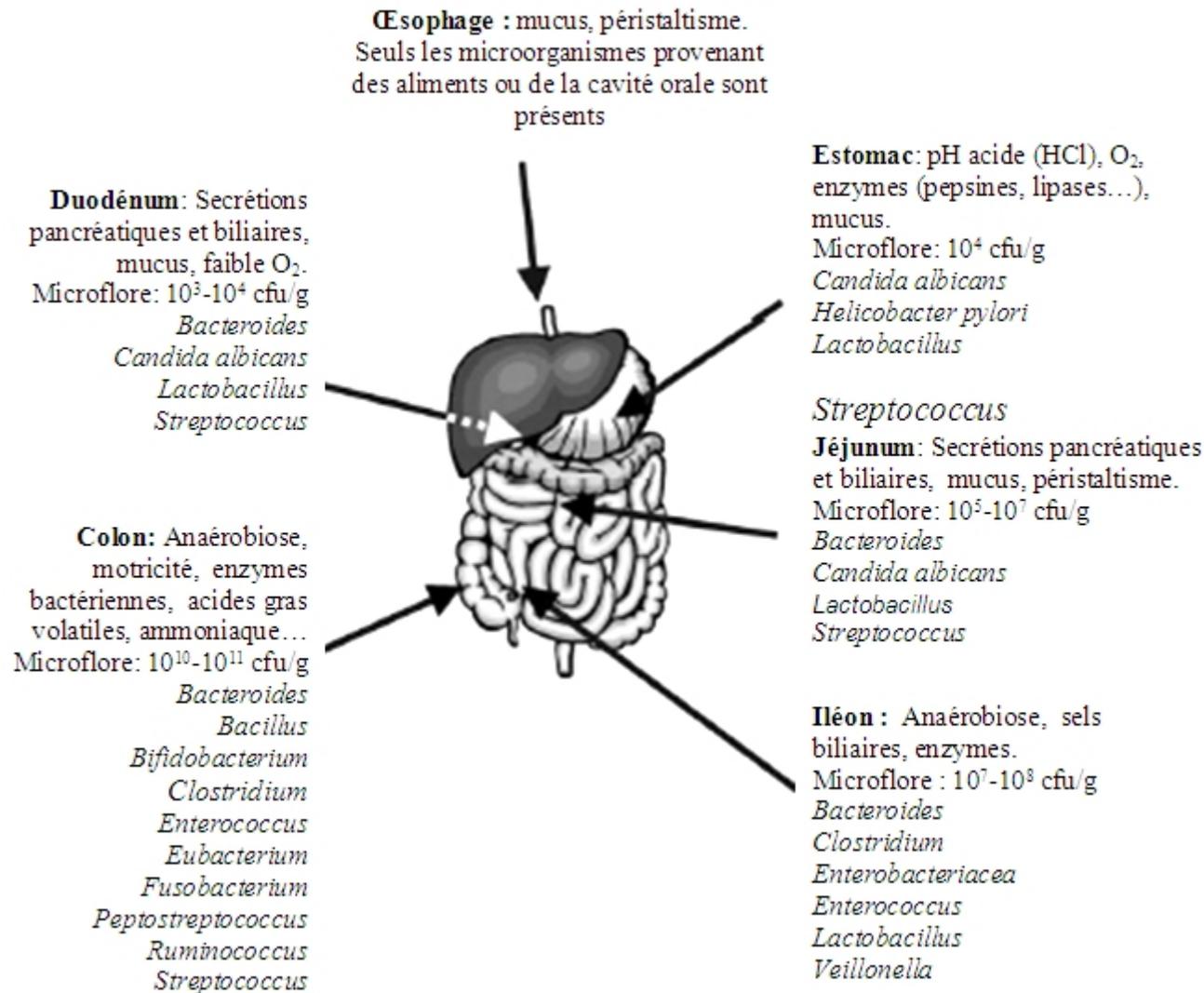
“qui mangent à la même table »

- Un microbe X semble résider dans un organisme Y dans un état “normal”
- Comme tous les animaux, les hommes hébergent également un grand nombre de commensaux (notre microflore bactérienne) à la surface de la peau et de toutes les muqueuses qui sont en contact avec le monde extérieur (bouche, tube digestif, etc.).

Bactéries commensales (suite)

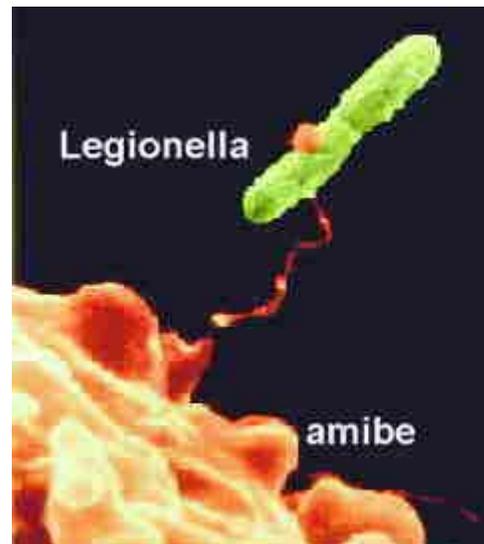
- Un petit groupe de micro-organismes s'est adapté à des formes de vie supérieures (végétaux et animaux) et les utilise comme habitat fixe ou temporaire et en tant qu'environnement où ils peuvent trouver des nutriments.
- Dans une « flore » (ex. digestive): certains donnent des bénéfices, d'autres peuvent avoir un potentiel de nuisance (infections « opportunistes »)

Les flores chez l'homme



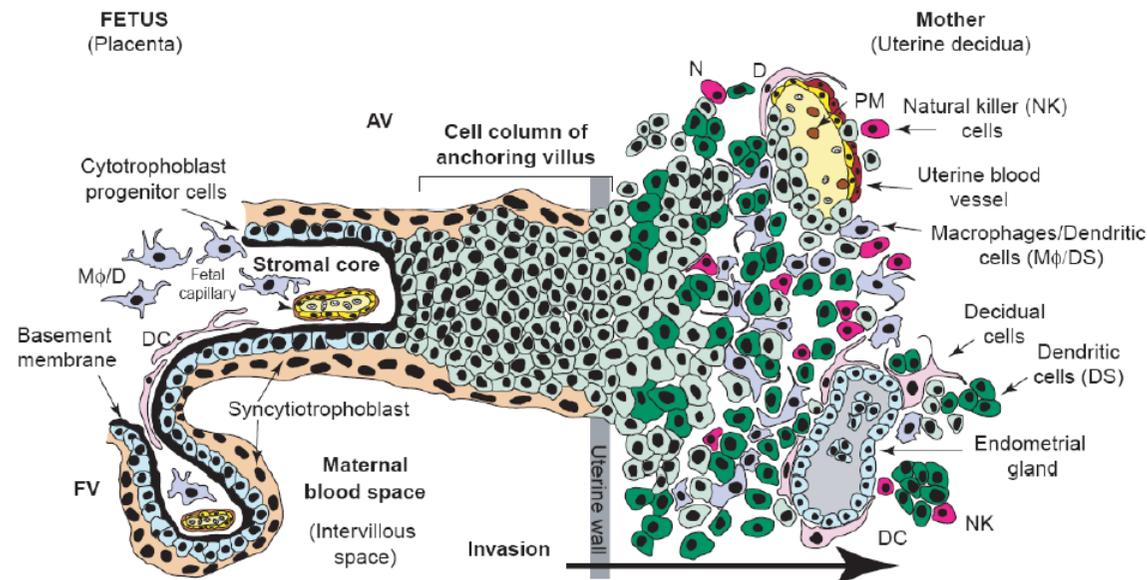
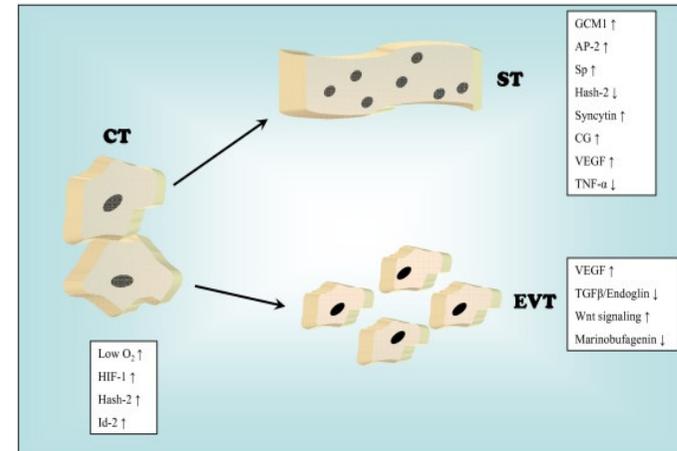
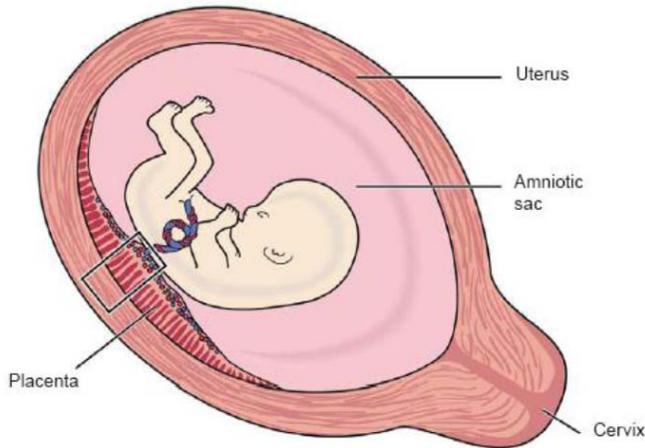
Endosymbiose

- Endosymbiose = Vie d'un organisme à l'intérieur d'une cellule dans une association stable et souvent symbiotique
- Exemples: *Legionella* à l'intérieur des amibes



Viruses are fundamental players in the history of life

Role of the HERV in the placentation



Le parasitisme

- **Parasites exploitent ou endommagent (voire tuent) l'autre organisme**
- **Un commensal peut devenir parasite (ex *Giardia intestinalis*)**
- **Beaucoup de micro-organismes pathogènes peuvent être considérés comme parasites**
- **En médecine humaine, sont appelés “parasites” essentiellement les pathogènes de type eucaryote**
 - **Protozoaires (*Plasmodium falciparum*, ...)**
 - **Champignons**
 - **Métazoaires (nématodes, trématodes,...)**

Chapitre 9 : Le système immunitaire :

La vie dans la zone de combat!!

- La lutte contre la maladie
- L'immunité innée
 - Les barrières naturelles et la veille
 - L'appel au combat des défenseurs
- L'immunité adaptative
- La mémoire immunitaire
- Le développement de l'immunité
- Les maladies du système immunitaire

Introduction

- Les organismes sont toujours en concurrence les uns par rapport aux autres (lutte pour la nourriture, l'espace,...)
- Les microbes se combattent entre eux, mais aussi attaquent des organismes plus complexes (végétal, animal), notamment à l'aide de "facteurs de virulence"
- A leur tour, ces organismes complexes (homme) ont développé des stratégies sophistiquées pour se protéger (immunité)

L'immunité

- **L'immunité** : ensemble des phénomènes contribuant à
 - maintenir **l'intégrité** de l'organisme
 - assurer son **rétablissement**
(agression)

« Soi – non soi »

- Une capacité de « reconnaissance » entre
 - les constituants de l'organisme : « le soi » : toléré
 - et les molécules étrangères : « le non-soi » : rejeté

Soi et non Soi

Les Protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

1930's : travaux de Gorer et Snell sur les greffes de peau chez la souris

Il existe des facteurs génétiques jouant dans l'histocompatibilité :

Chez la souris, histocompatibilité-2 (H-2)

Les molécules jouant dans l'histocompatibilité sont codées par des dizaines de gènes différents regroupés en un complexe génique : c'est **le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH**

Chez l'Homme, ces molécules ont été découvertes en 1952 par Jean DAUSSET sur les leucocytes, elles ont donc été appelées : **Human Leukocyte Antigen ou HLA**



Immunité innée et adaptative

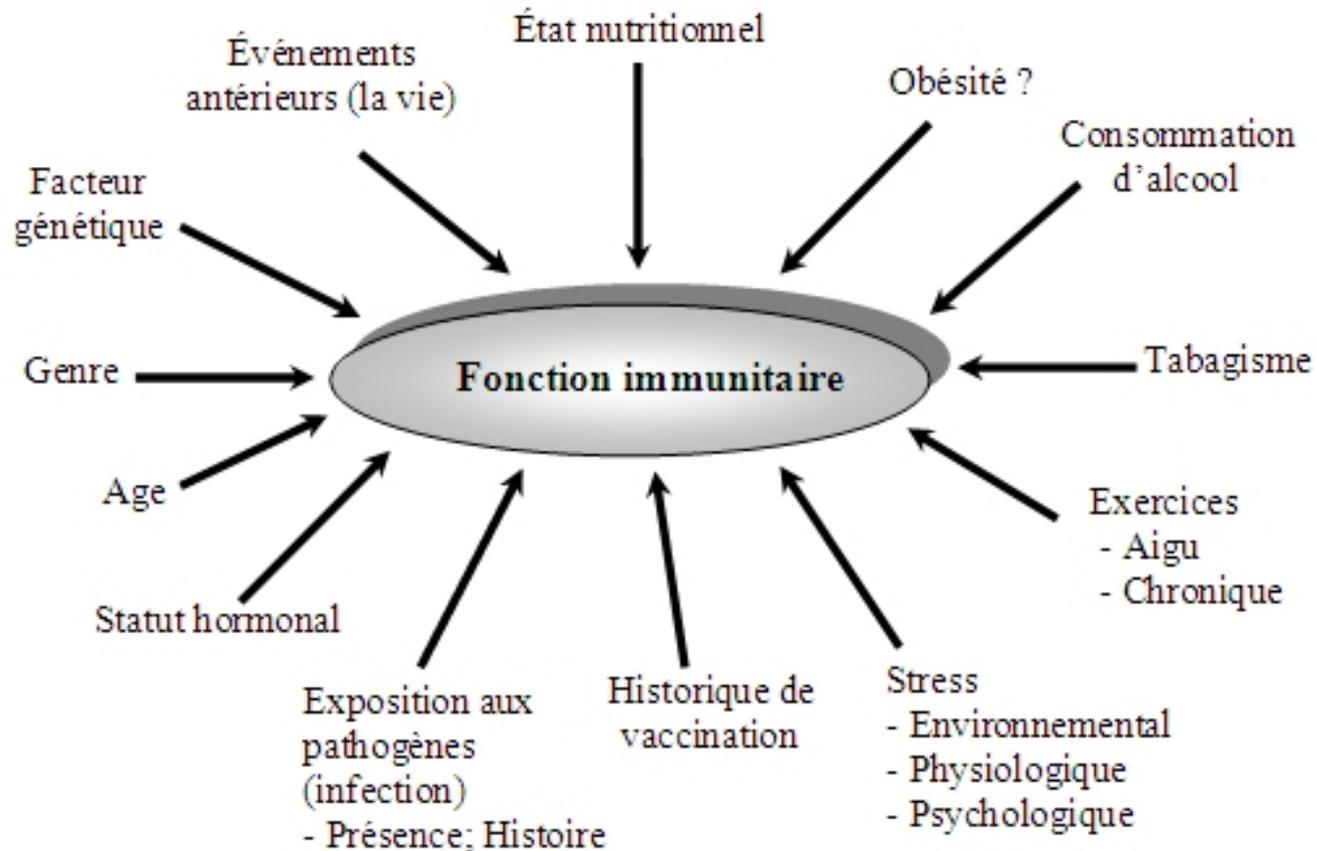
- Deux catégories de mécanismes **étroitement** intriqués :
 - Immunité non spécifique ou naturelle ou innée
 - Immunité spécifique ou acquise ou adaptative (mémoire immunologique)

Objectifs du système immunitaire

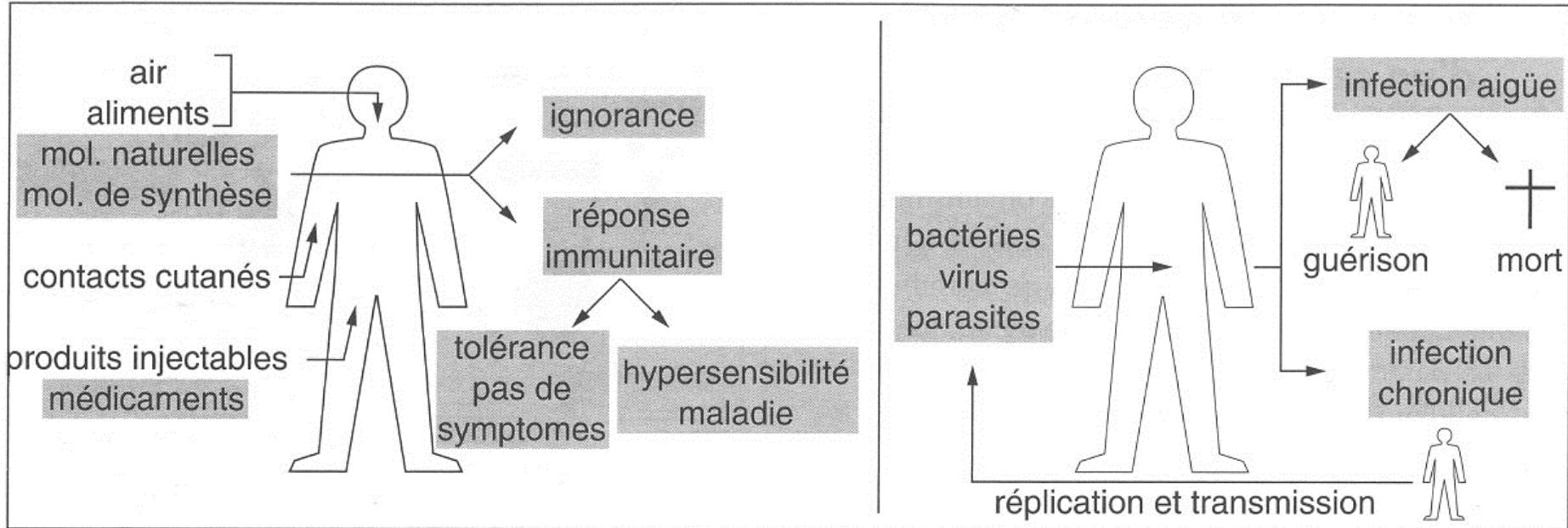
⇒ le système immunitaire lutte contre :

- 1 agent infectieux (étranger à l'organisme)
- 1 organe étranger (transplantation)
- 1 cellule tumorale (reconnue étrangère après sa transformation)

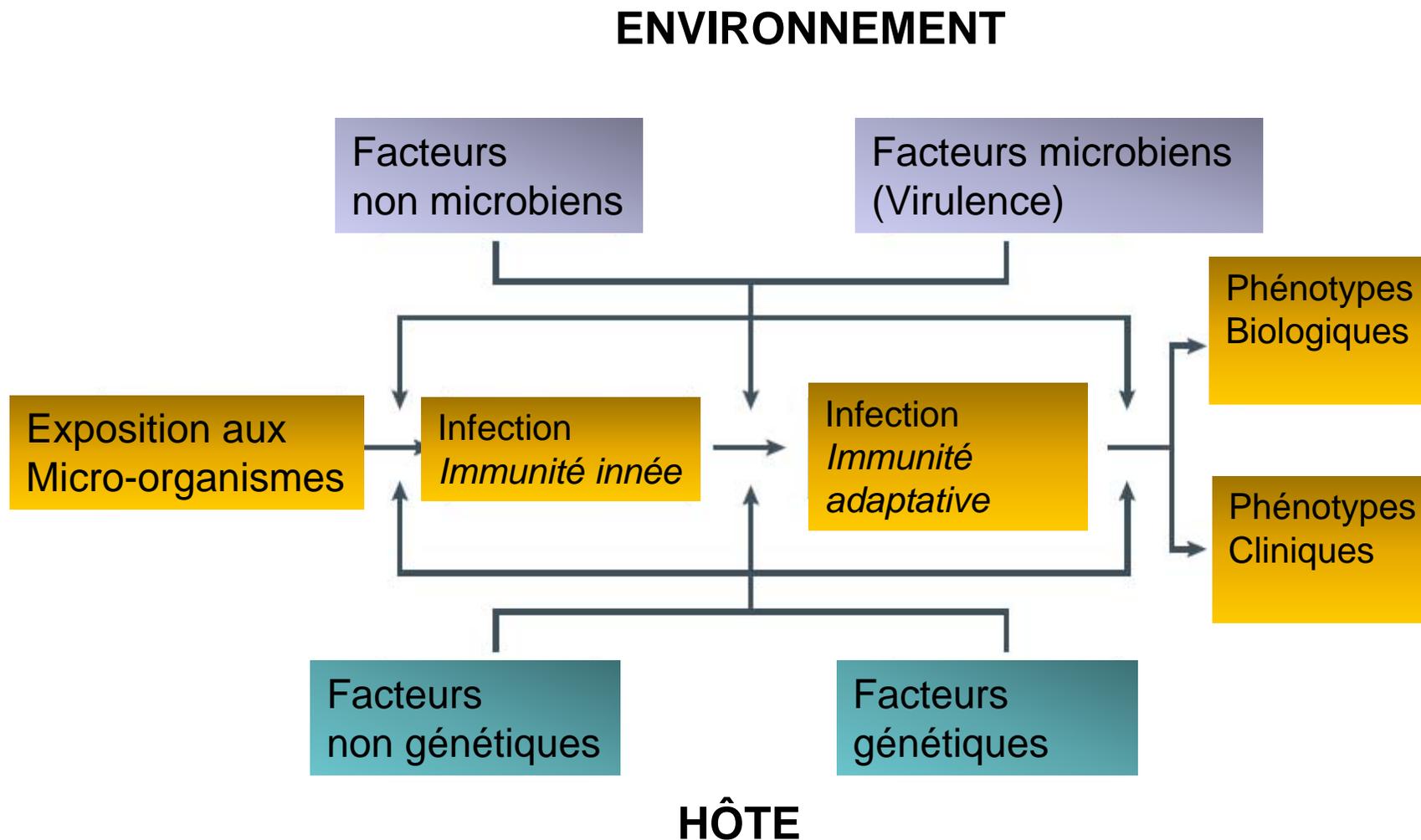
Facteurs influençant le système immunitaire

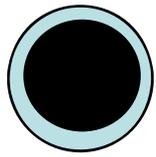


Balance immunitaire

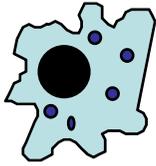


Etapes des interactions Hôte-environnement au cours d'une infection





Lymphocyte *immunité adaptative*



Macrophage *Phagocytose*
Monocyte *Présentation des Ag*



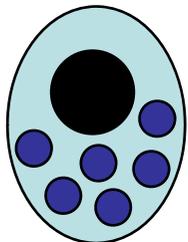
Neutrophile *Phagocyte*
PNN *Anti-bactérien*



Eosinophile *Immunité*
PNE *Anti-parasitaire*

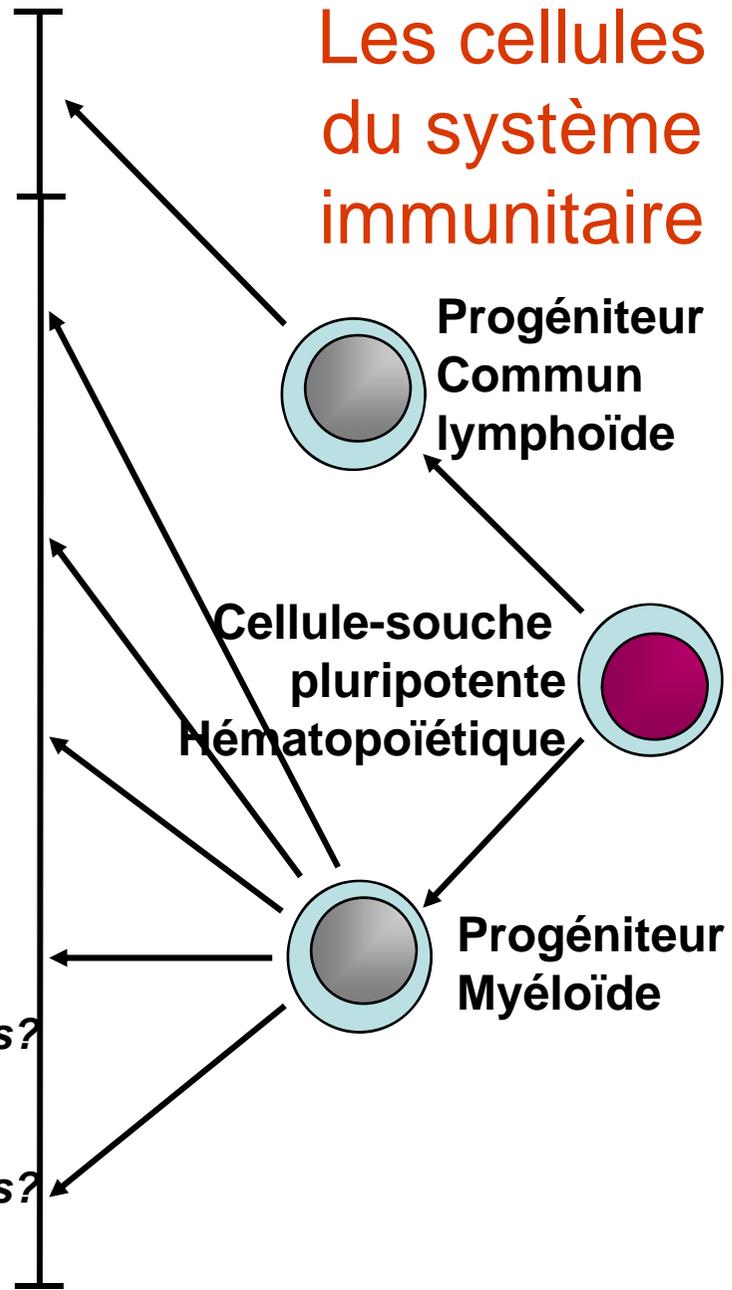


Basophile *Protection des*
PNB *Surfaces muqueuses?*



Mastocyte *Protection des*
Surfaces muqueuses?

Les cellules du système immunitaire



Progéniteur
Commun
lymphoïde

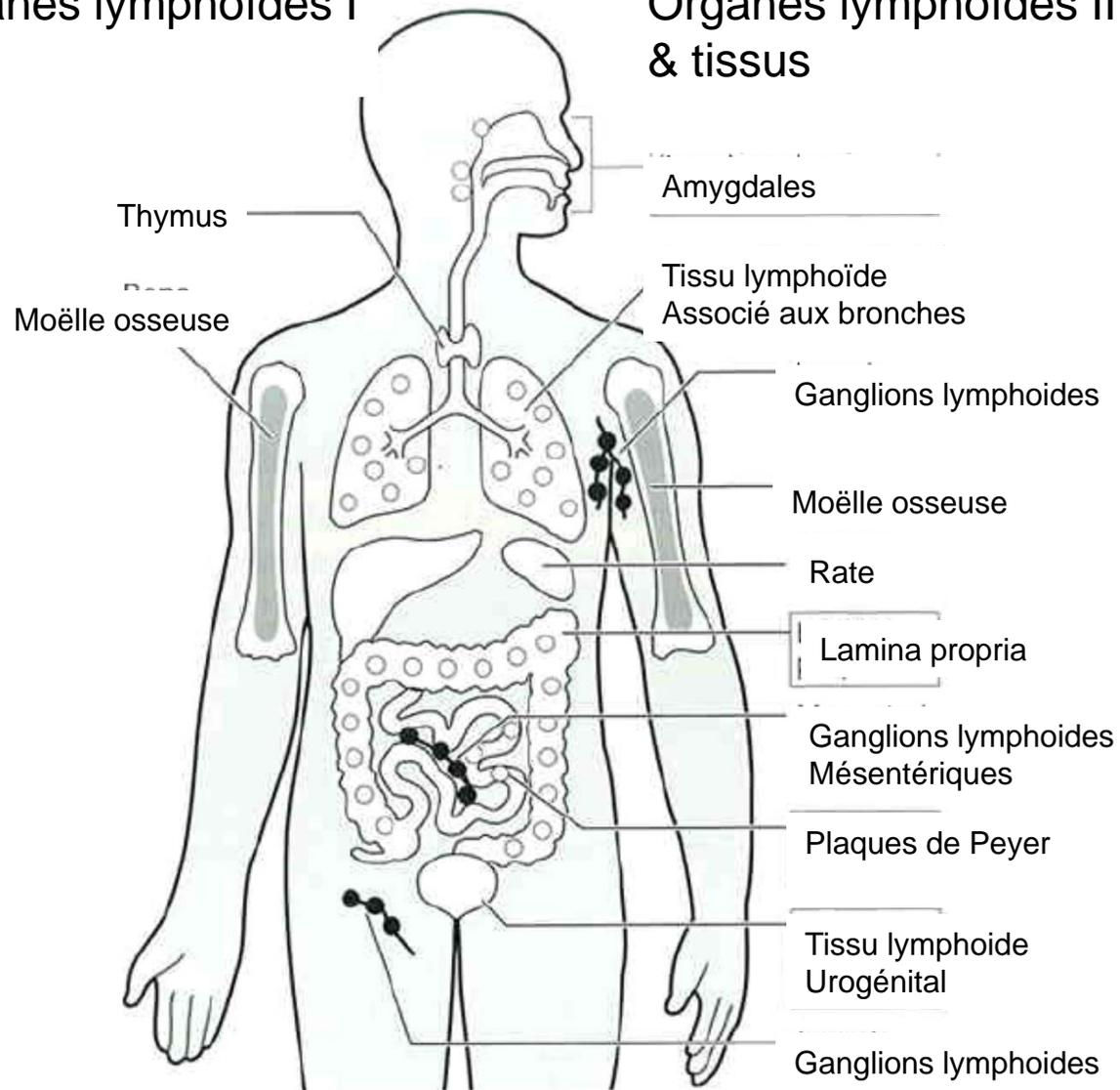
Cellule-souche
pluripotente
Hématopoïétique

Progéniteur
Myéloïde

Les organes lymphoïdes

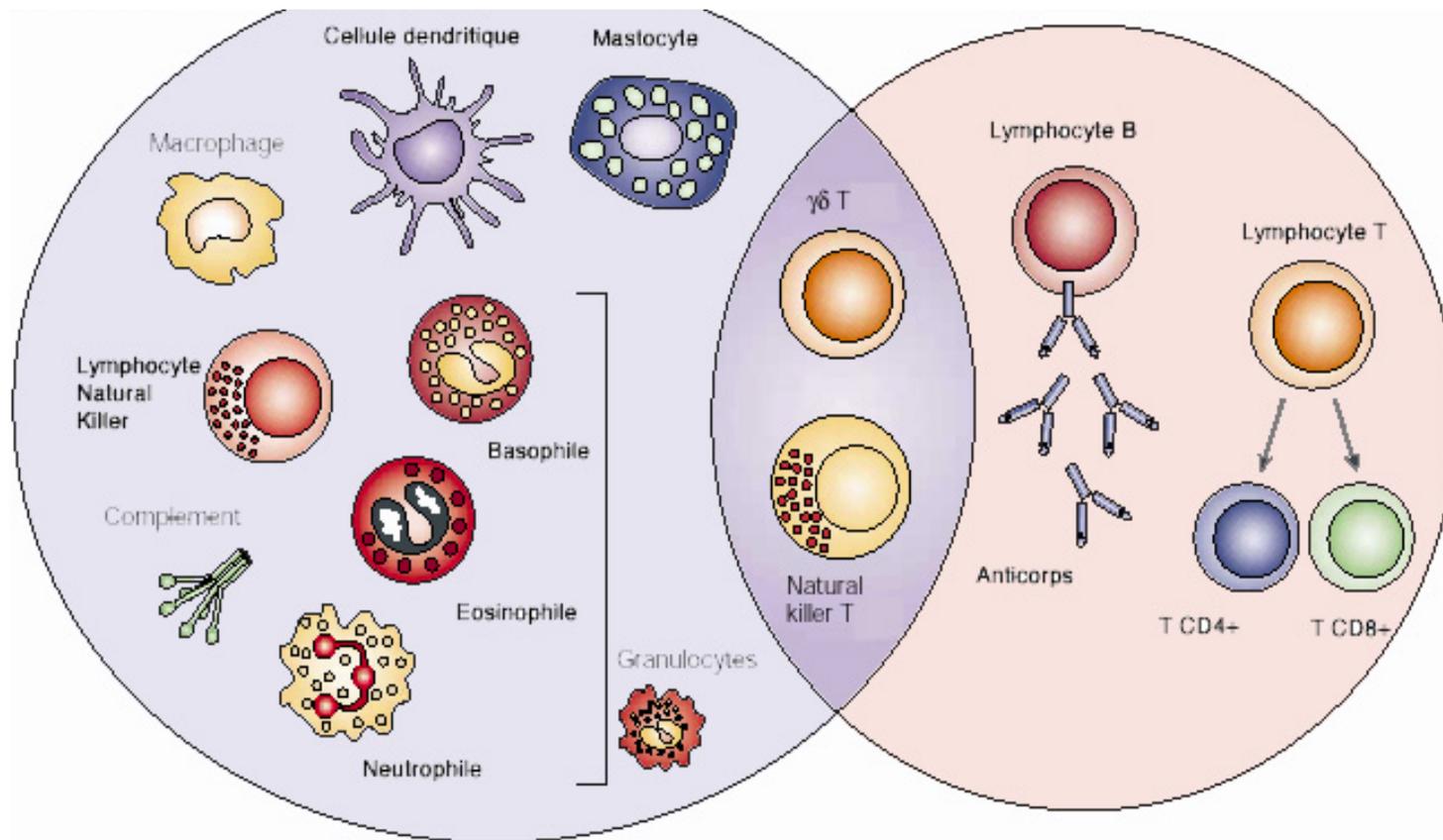
Organes lymphoïdes I

Organes lymphoïdes II
& tissus



Effecteurs (solubles et cellulaires) de l'immunité

L'immunité innée ou naturelle de déclenchement rapide, sans mémoire des événements passés



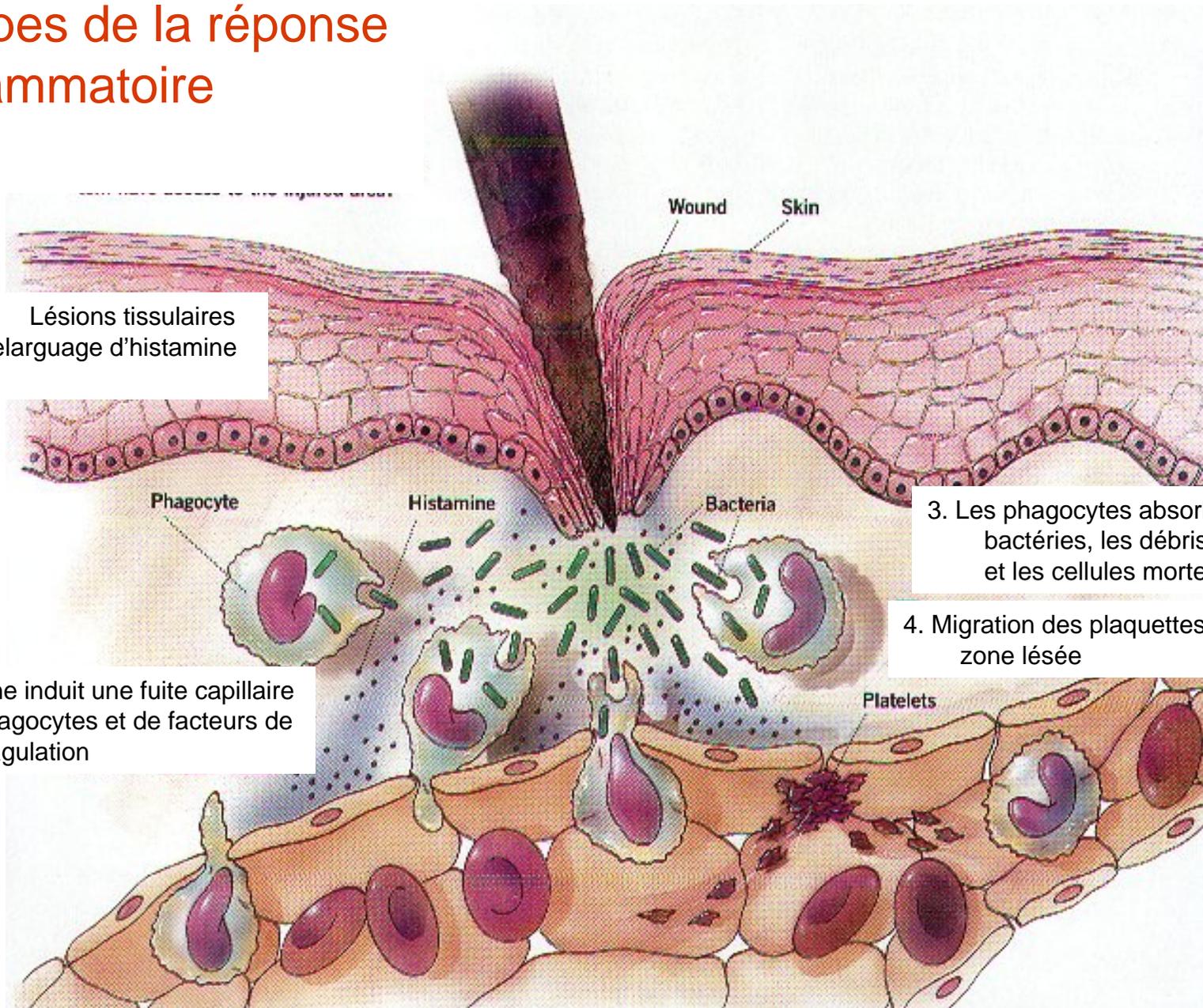
L'immunité spécifique ou adaptative de cinétique lente et douée de mémoire

La réaction inflammatoire

- Vasodilatation : Erythème
- Augmentation de la perméabilité capillaire: œdème et douleur
- Migration hors des vaisseaux de différentes cellules sanguines (PNN, PNE, Monocytes-Macrophages, lymphocytes)
 - Facteurs chimiotactiques
 - Intervention de nombreux médiateurs chimiques (cytokines ou interleukines)
 - IL1, IL6
 - TNF alpha
 - IFN gamma
 - Kinines (Bradykinines)
 - Prostaglandines, leucotriènes, histamine, sérotonine, protéines du complément

Etapes de la réponse inflammatoire

1. Lésions tissulaires
Relarguage d'histamine

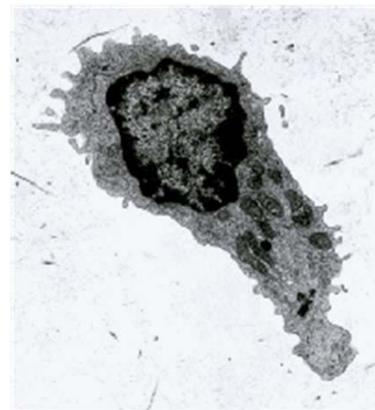
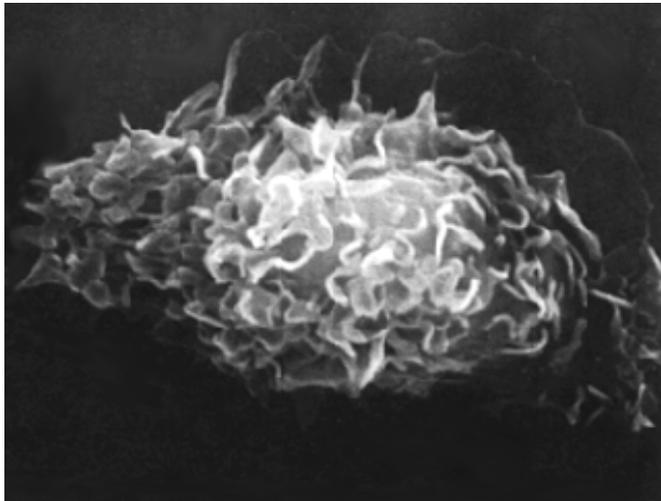


2. Histamine induit une fuite capillaire de phagocytes et de facteurs de la coagulation

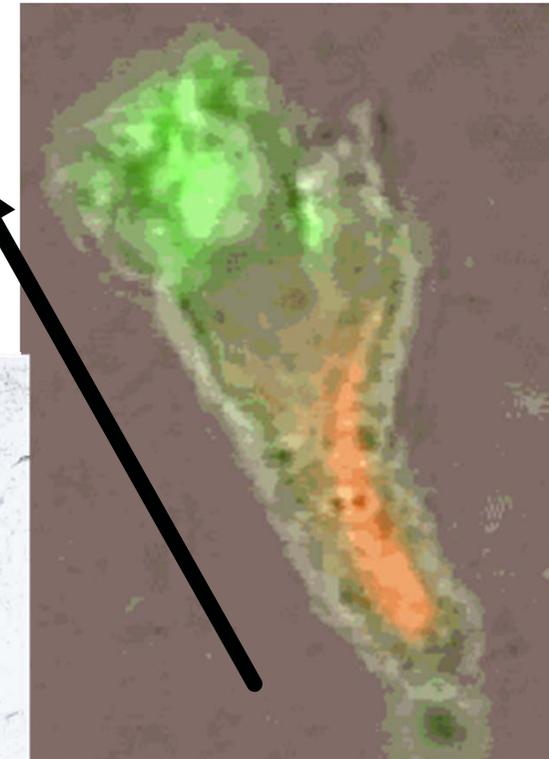
3. Les phagocytes absorbent les bactéries, les débris cellulaires et les cellules mortes

4. Migration des plaquettes vers la zone lésée

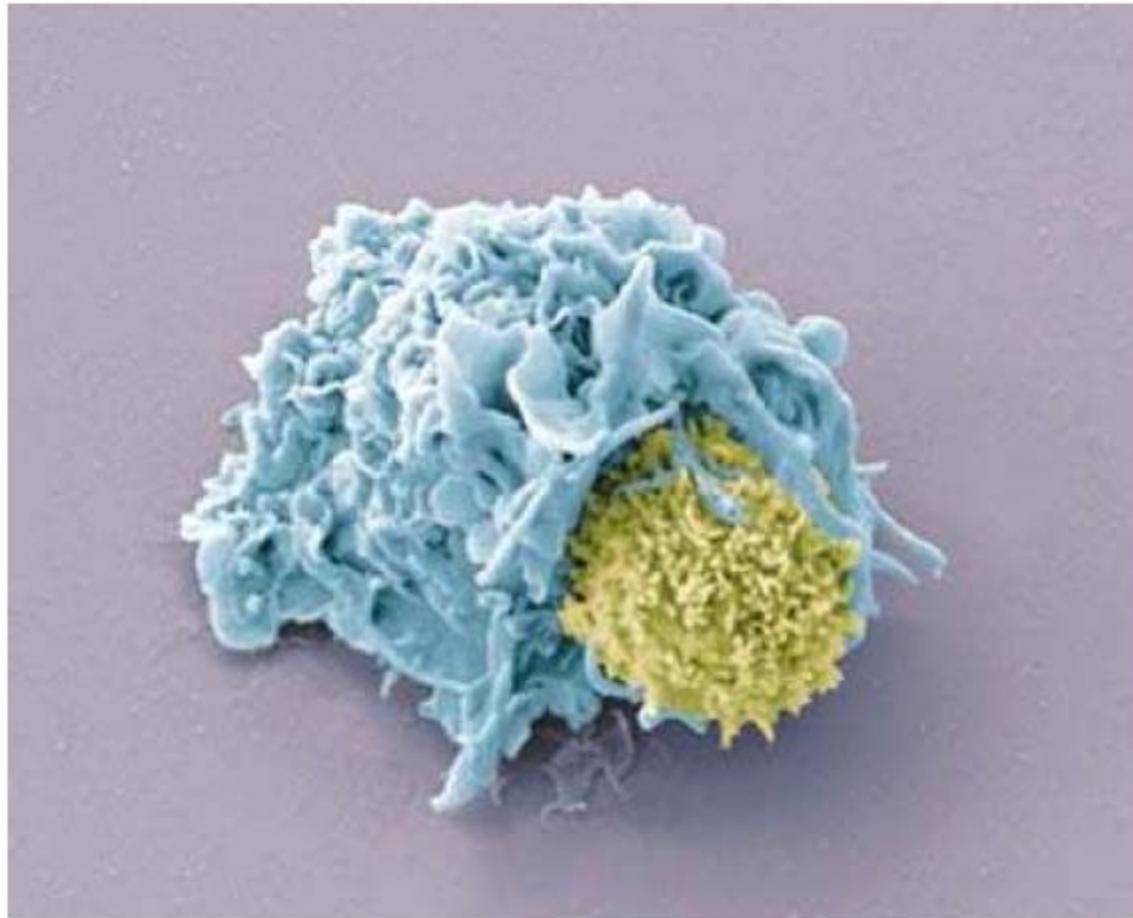
“L’appel aux défenseurs” Monocytes et lymphocytes



Lymphocytes en migration



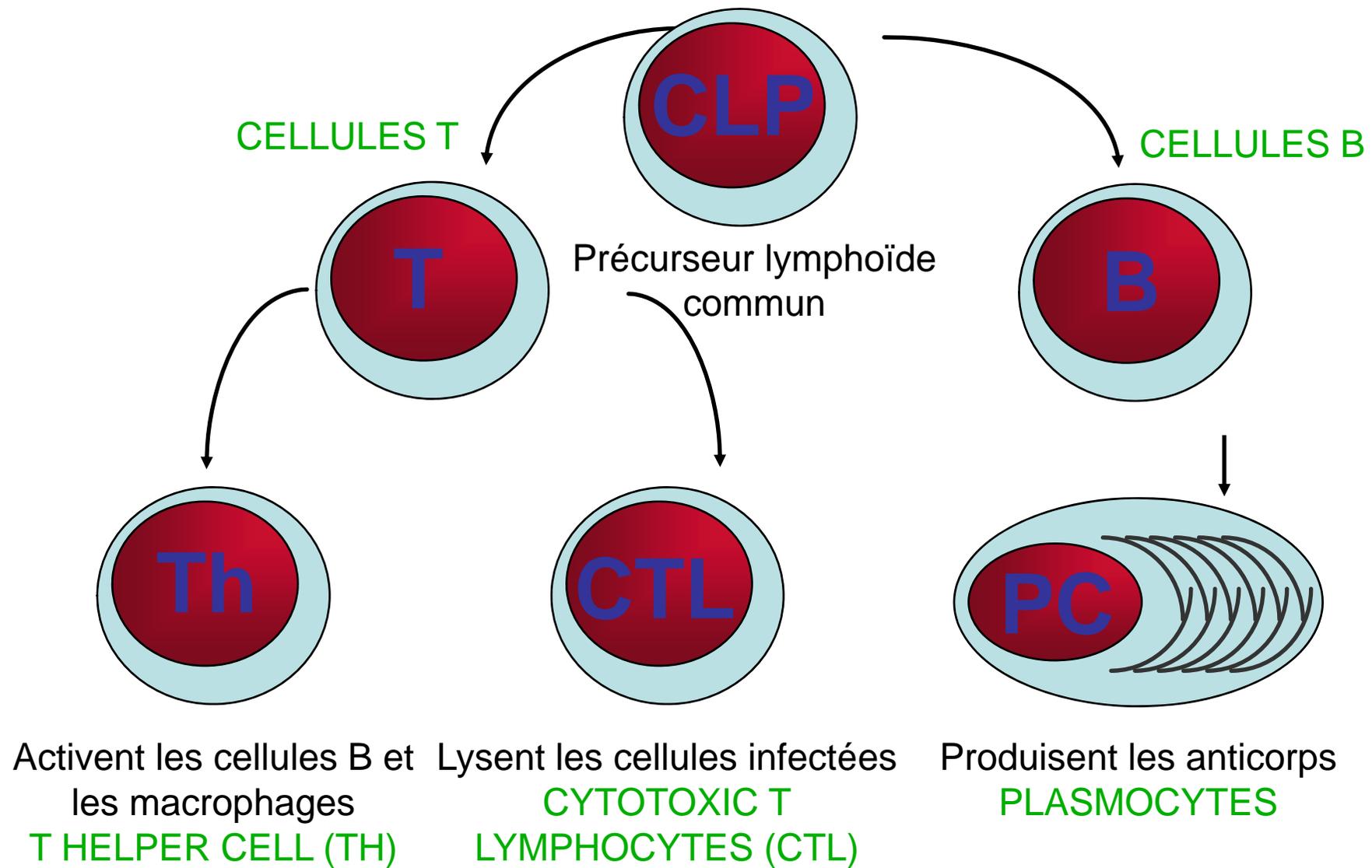
Le macrophage : une part importante de l'immunité innée, un jeu essentiel pour l'immunité adaptative



Immunité spécifique

- Les deux types de réponses immunitaires
 - La réponse à médiation humorale avec Anticorps circulants (lymphocytes B)
 - La réponse à médiation cellulaire (lymphocytes T)

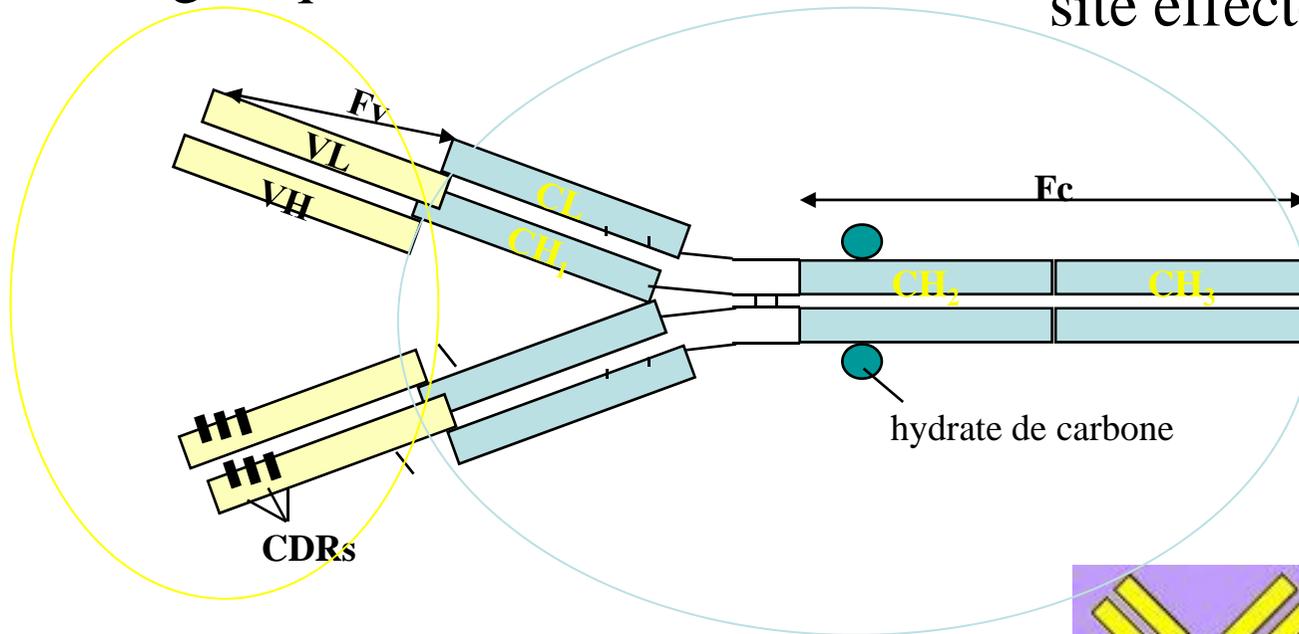
Les sous-populations lymphocytaires



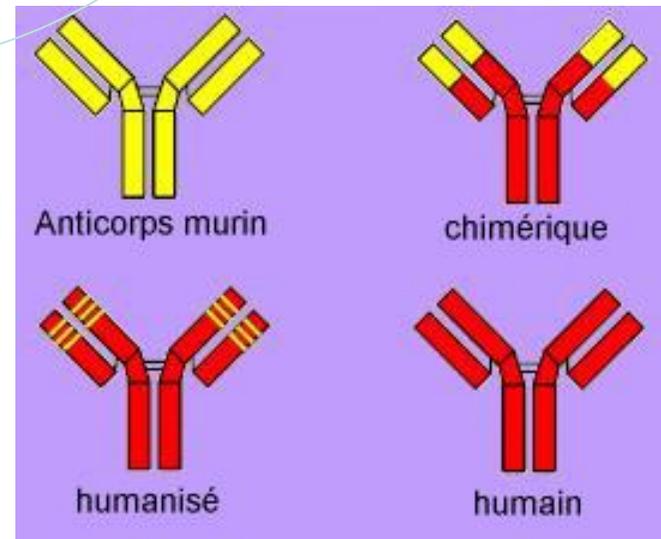
Les anticorps

Site antigénique

site effecteur

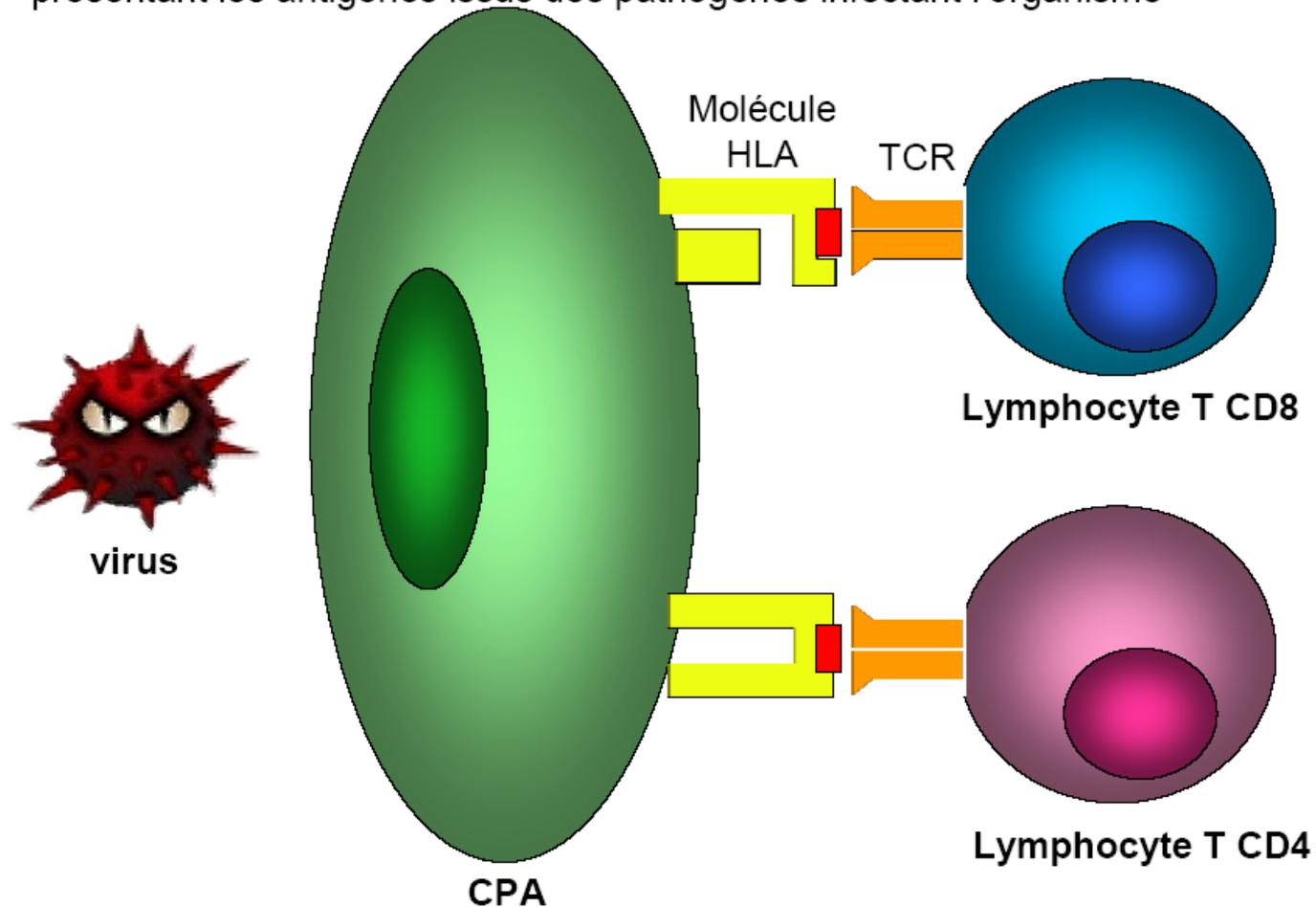


Immunoglobulines A, G, M
IgA, IgG, IgM



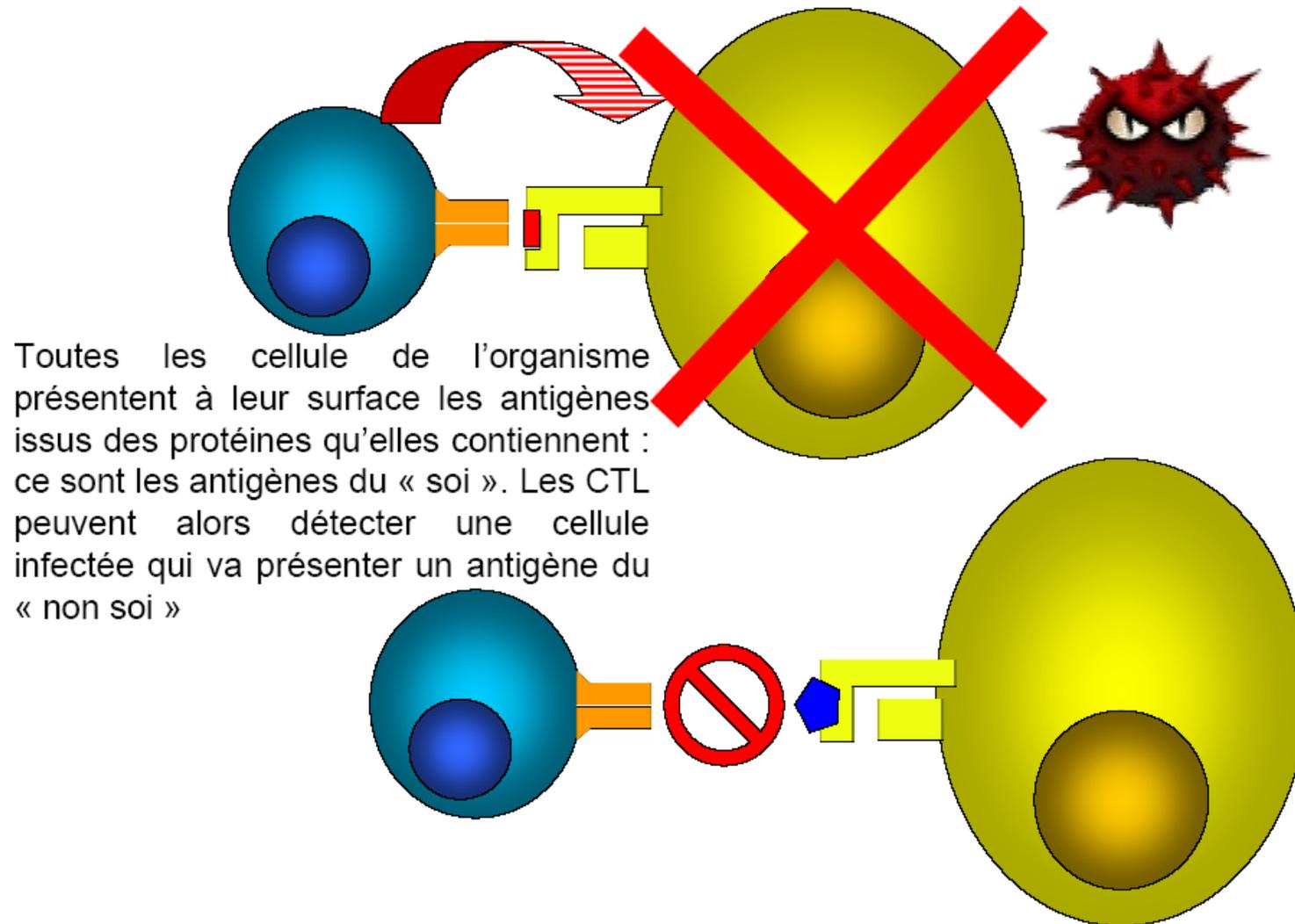
Activation des lymphocytes T par une cellule présentatrice d'antigène (CPA)

Les CPA sont chargées de présenter et d'activer les lymphocytes T en leur présentant les antigènes issus des pathogènes infectant l'organisme

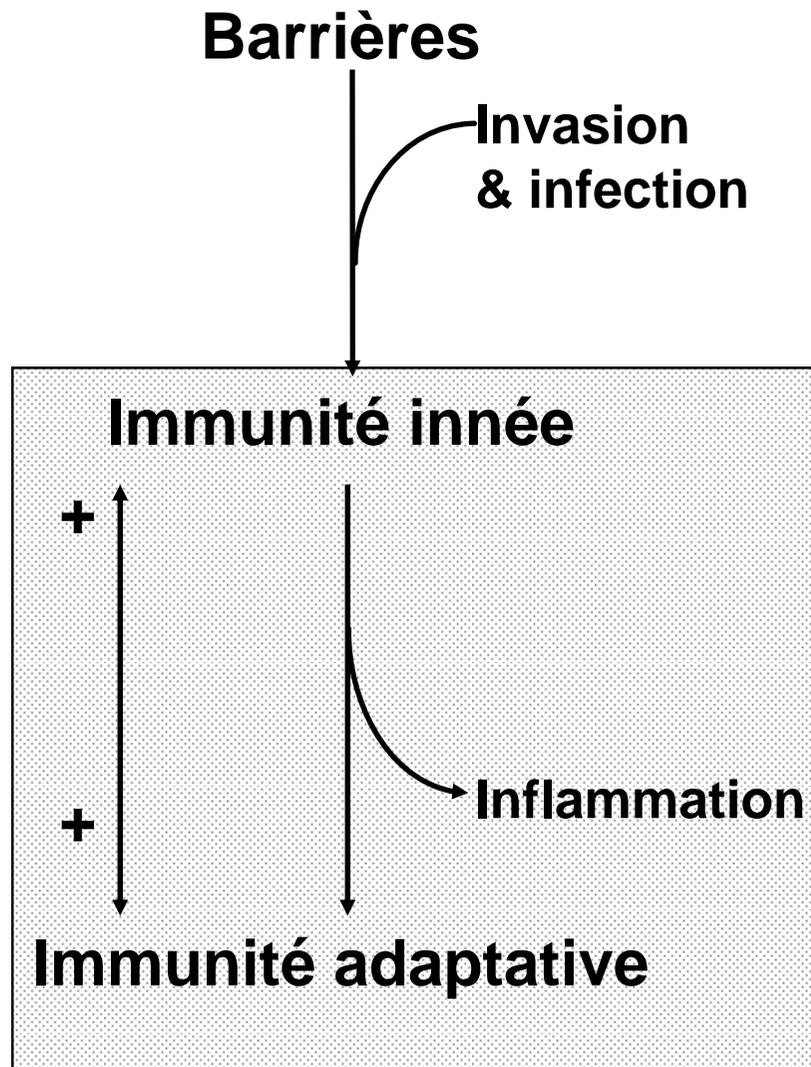


CPA = Monocyte, Macrophage, cellule dendritique, lymphocyte B

Lyse des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)



Les réponses immunes : le scénario



Peau & muqueuses

Surfaces en régénération rapide, mouvements péristaltiques, mucociliaires vomissements, flux urinaires/lacrymaux, toux

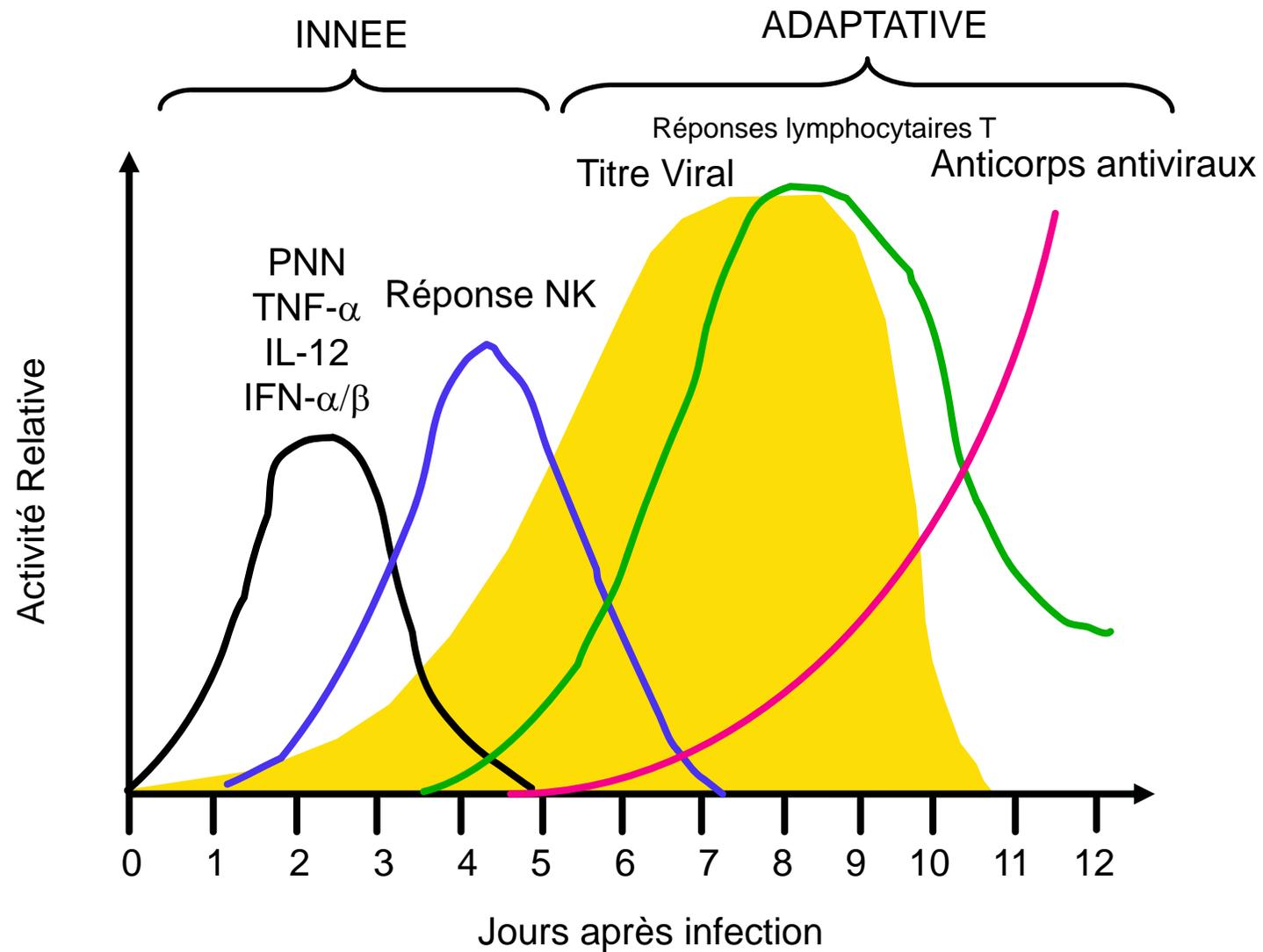
Défenses cellulaires et humorales:

lysosyme, secretions muqueuses et cébacées, acidité de l'estomac, organismes commensaux, pt du complément, phagocytose, cellules NK

Défenses cellulaires et humorales

Anticorps, cytokines, T helper cells, cytotoxic T lymphocytes (CTL)

La réponse immune de l'hôte face à un virus



Les dérèglements de l'immunité spécifique : Immunopathologie

- Les maladies auto-immunes
- Phénomènes d'allergie
- Déficits immunitaires

Les dérèglements de l'immunité spécifique : Immunopathologie

- Les maladies auto-immunes
 - L'organisme développe des réactions immunitaires contre les molécules du soi
 - Thyroïdites auto-immunes (auto-AC) , maladies systémiques (lupus érythémateux), diabète insulino-dépendants (LyT autoréactifs)
 - Dominance Ly TH1

Les dérèglements de l'immunité spécifique : Immunopathologie

- Phénomènes d'allergie (HS de type 1)
 - Rentrent dans la catégories des hypersensibilité (I, II, III, IV, V)
 - Dominance TH2
 - Déclenchés par certains antigènes : les allergènes, induisant la génération d'une classe particulière d'AC: Les IgE
 - Réaction allergique: combinaison de l'Ag avec l'IgE spécifique fixée sur des mastocytes ou des PN basophiles

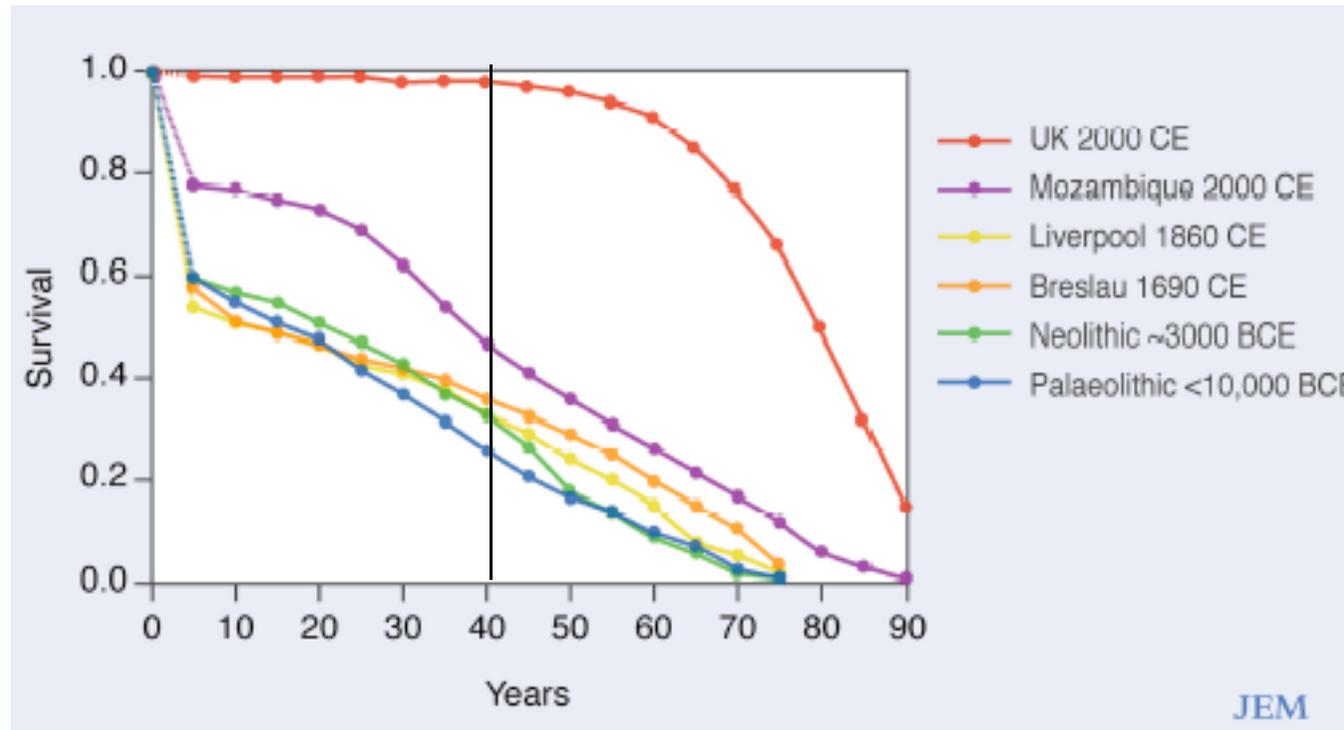
Les dérèglements de l'immunité spécifique : Immunodéficiência

- Déficiés immunitaires
 - Congénitaux ou acquis
 - Concernent les lymphocytes B et T

Chapitre 10 : La prévention et l'hygiène

- Loin de nous, les pathogènes.....!!
- Stérilisation
- Désinfectants
- Antiseptiques
- Les vaccins

Le système immunitaire n'est pas infaillible à l'égard de notre protection vis à vis des infections



Dans l'histoire de l'humanité, jusqu'au 20e siècle, les infections ont représenté la cause essentielle de la mortalité (60% à la fin du 19e siècle en Europe), avec une durée moyenne de vie très stable autour de 25 ans. A la fin du 19e siècle en Europe, 35% des individus pouvaient espérer atteindre l'âge de 40 ans.

L'allongement de la durée de la vie à près de 80 ans aujourd'hui résulte d'un bon contrôle des maladies infectieuses grâce à l'effet combiné des mesures d'hygiène, de la vaccination et des antibiotiques

Stratégies anti-microbiennes: celles qui tuent (-cides)

- Stérilisation
- Désinfectants
- Antiseptiques

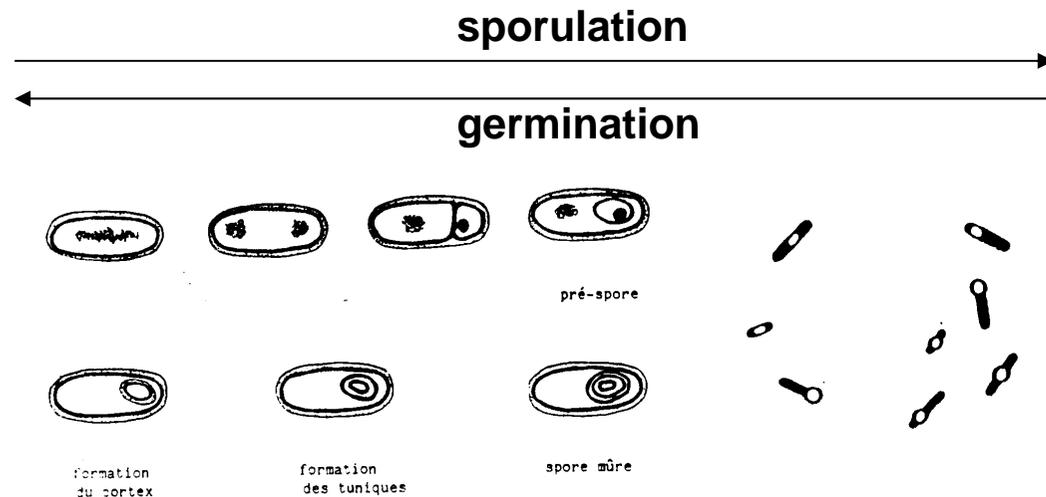
Stérilisation

- Moyens physiques

- Chaleur

- Incinération ($>500^{\circ}\text{C}$)
 - Ebullition ($>100^{\circ}\text{C}$) au moins 30 minutes
 - Autoclavage ($>121^{\circ}\text{C}$) au moins 15 minutes
 - Chaleur sèche (four à 160°C , au moins 2h)

- Irradiation (UV)



Stérilisation

- Moyens chimiques (Substances détruisant, inactivant, ou éliminant les microbes potentiellement nuisibles)
 - Désinfectants: utilisés pour le traitement des surfaces ou d'objets inertes
 - Chlore, Alcool, Peroxyde d'hydrogène, surfactants et détergents, phénols, métaux lourds (As, Cu, Ag, Hg)
 - Antiseptiques : désinfection de tissus vivants (prophylactiques ou thérapeutiques)
 - Alcool, Chlorhexidine (dérivé phénolé et chloré)

Filtration et al.

- Filtration
 - 0,45 μm
 - 0,22 μm
- Masques
- Filtres pour locaux (HEPA)

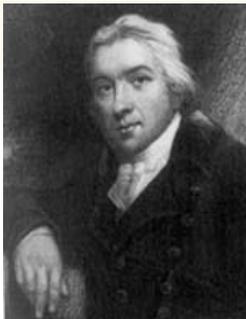
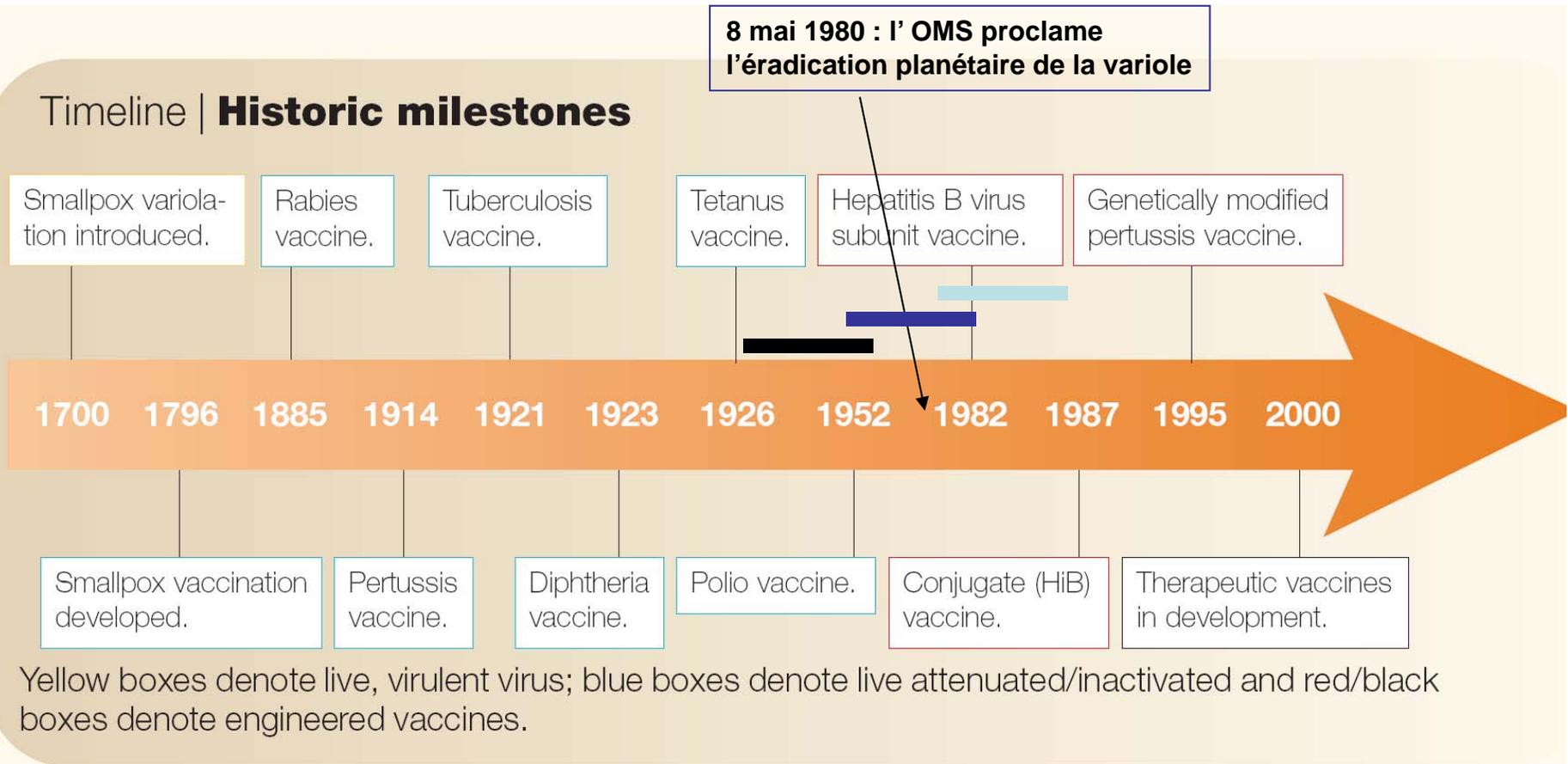
Les vaccins

**Préparation de micro-organismes morts ou vivants
ou de leurs composants (bactéries, virus, protozoaires)
Utilisée pour immuniser un homme ou un animal contre
une maladie donnée**

- **Vaccins inactivés**
- **Vaccins vivants atténués**
- **Vaccins sous-unitaires (protéines-peptides)**



Timeline | **Historic milestones**



« Térapines »

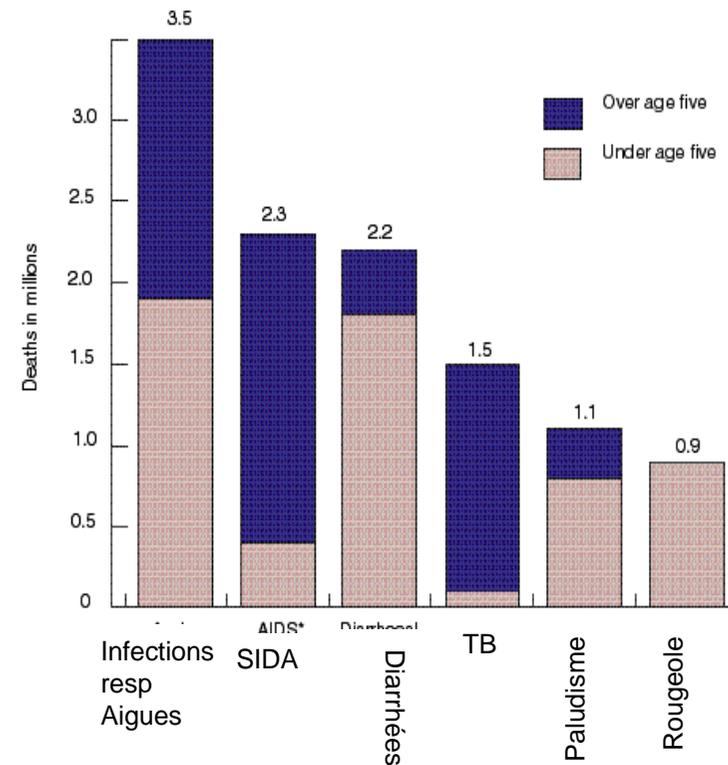
La prévention par les vaccins

Pourquoi vacciner?

- **Protéger les populations**
 - Tuberculose (bactérie)
 - Paludisme (malaria, parasite)
 - Diphtérie (intoxication bactérienne)
 - Tétanos (intoxication bactérienne)
 - Hépatite B (virus)
 - Rougeole, Oreillons, Rubéole (virus)
 - Grippe (virus)
 - Fièvre jaune, hépatite A, Fièvres typhoïdes (voyageurs)
 - Pneumonie à pneumocoque chez le sujet âgé
- **Eradiquer une maladie (varirole, poliomyélite, hépatite B?)**

- Les vaccinations sauvent 3 millions de vie /an
- 1,65 millions d'individus meurent de maladies potentiellement évitables par vaccination
- Nécessité d'augmenter la couverture vaccinale (70%) et de diminuer les coûts

Les principaux tueurs
(millions de morts 1998)

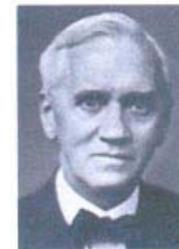
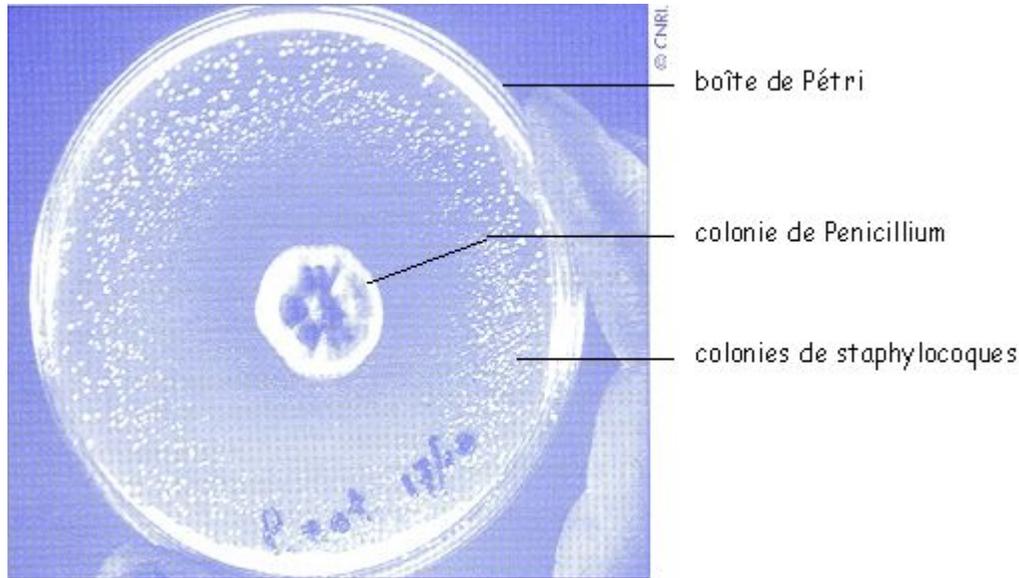


Six maladies infectieuses causent 90% des décès d'origine infectieuse

Chapitre 11 : La prise en charge de la maladie

- Les antibiotiques: les armes de la guerre
- Autres thérapies anti-infectieuses
 - Les antiviraux
- La résistance: une forme d'adaptation des microbes

Antibiotiques



Sir Alexander
Fleming



Ernst Boris Chain

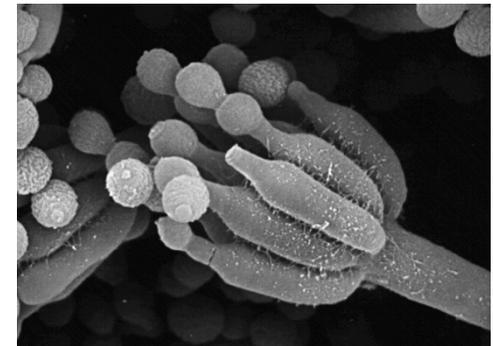


Sir Howard
Walter Florey

Les antibiotiques sont des substances chimiques secrétées par les micro-organismes vivant en milieu terrestre ou aquatique. Ces substances ont des caractéristiques “antibiotiques”, c’est-à-dire “faisant obstacle à la vie”, et servent à tuer les micro-organismes concurrents ou à les empêcher de se développer (bactéries).

Antibiotiques naturels et synthétiques

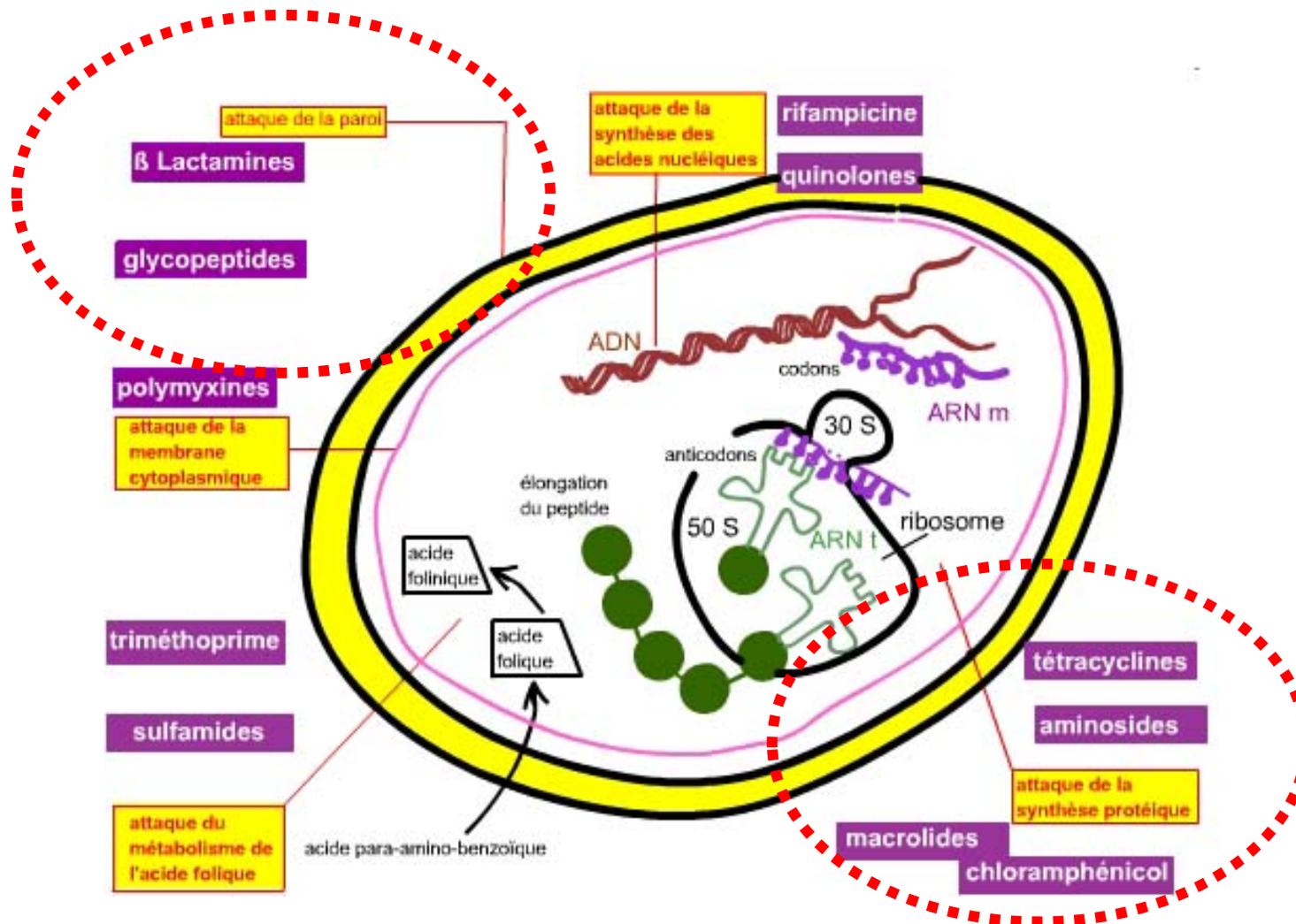
- Substance naturelle produite par les micro-organismes (ex. μ organismes du sol: *Streptomyces*, *Penicillium*, *Cephalosporium*,...) et active sur d'autres bactéries à faible concentration.
- Peut être aussi produit par synthèse chimique partielle ou totale



Effet des antibiotiques

- La plupart des infections guérissent spontanément après plus ou moins de temps grâce au contrôle immunitaire
- En cas d'infection bactérienne aiguë ou d'évolution spontanée défavorable ou encore chez des patients dont la résistance est affaiblie, les antibiotiques appropriés peuvent influencer de manière favorable l'évolution de la maladie.
- Les antibiotiques ne guérissent aucune maladie infectieuse, mais empêchent les bactéries de se multiplier. Notre corps a ainsi le temps d'organiser sa défense et de détruire et d'évacuer les germes pathogènes

Cibles bactériennes des principaux antibiotiques

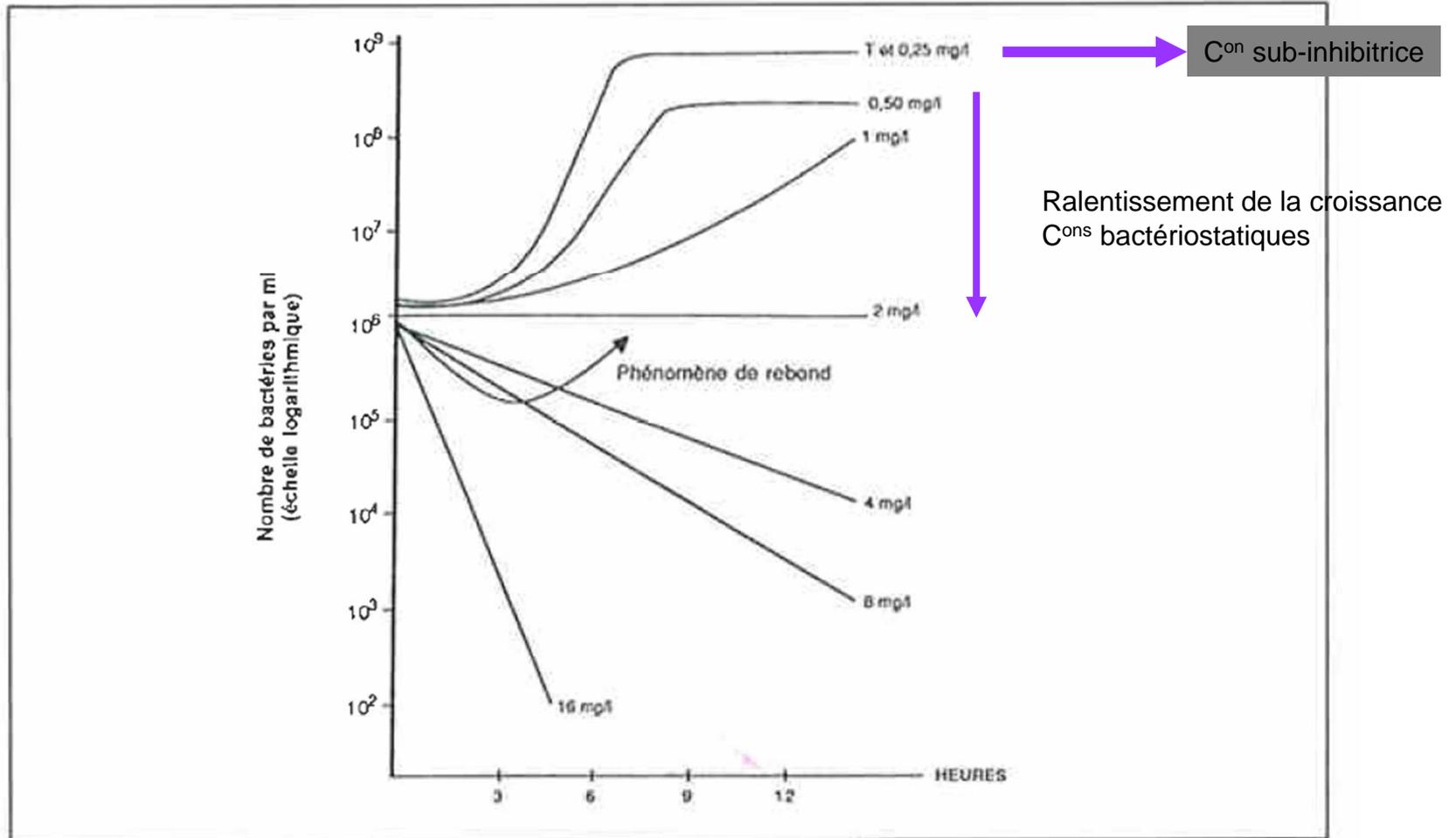


Effet des antibiotiques sur la croissance bactérienne

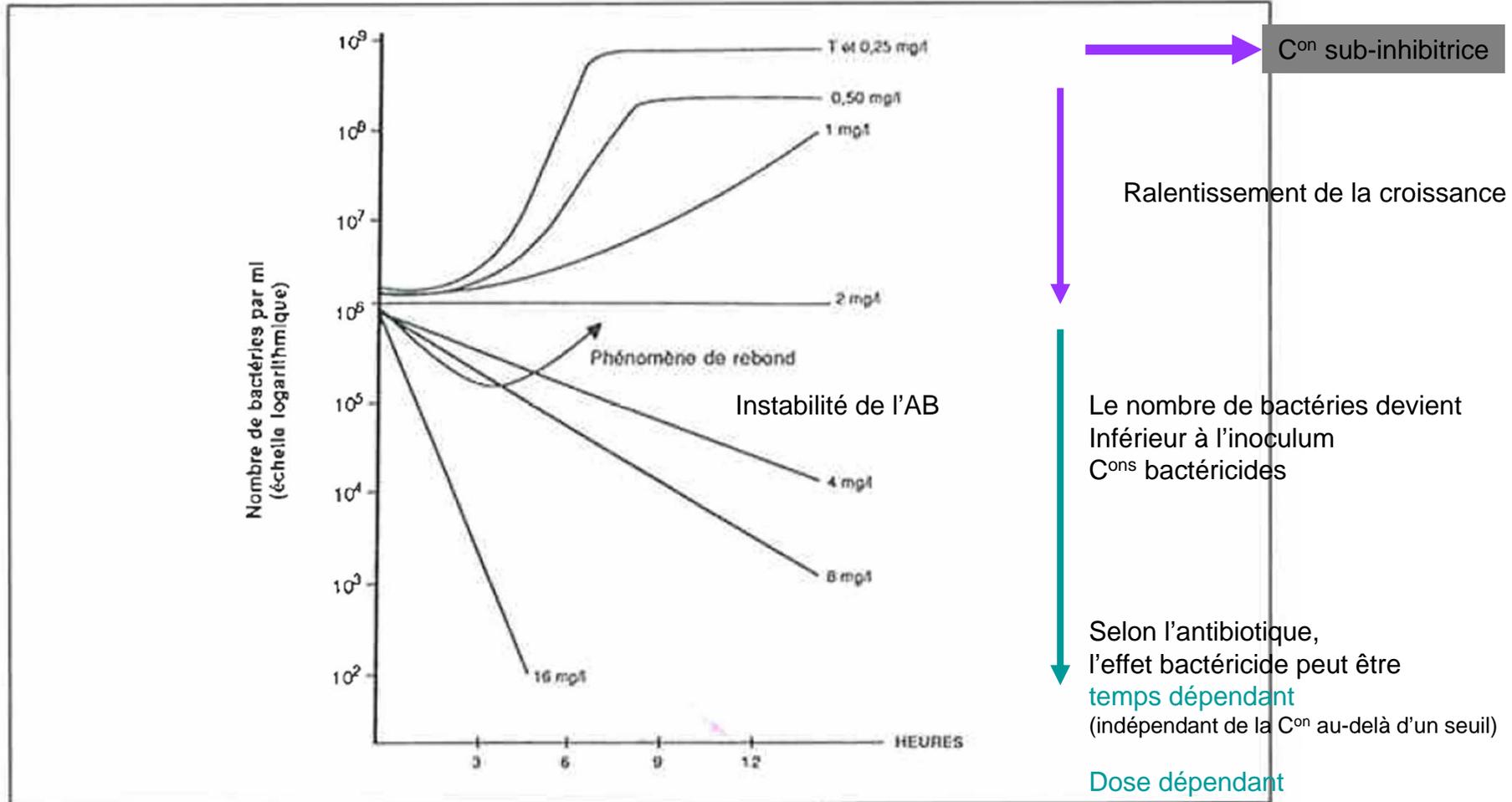
Bactériostase et bactéricidie

- Incubation d'un inoculum (10^6 UFC/ml) en bouillon seul ou en présence d'une gamme d'antibiotiques
- Numération des bactéries viables à intervalles réguliers

Courbes de croissance en présence d'antibiotiques



Courbes de croissance en présence d'antibiotiques



Apparition de la résistance

- La résistance à un antibiotique, c'est un mécanisme que la bactérie met en place pour neutraliser l'effet d'un antibiotique qui se trouve dans son milieu de vie.
- La résistance aux antibiotiques est donc la règle chez les bactéries dans la nature et la sensibilité aux antibiotiques l'exception

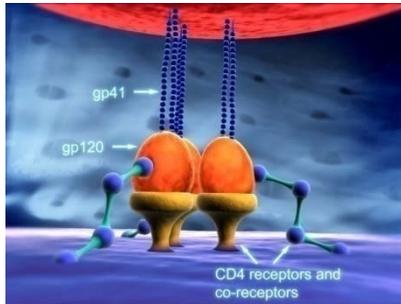
Résistance

- Pour un micro-organisme : « mieux vaut être résistant que virulent »
- Résistance intrinsèque (ou naturelle): insensibilité à un ou plusieurs antibiotiques de toutes les souches d'une même espèce ou genre bactérien
- R acquise (mutation ou plasmidique pour les bactéries): une souche est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'AB beaucoup plus forte que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce

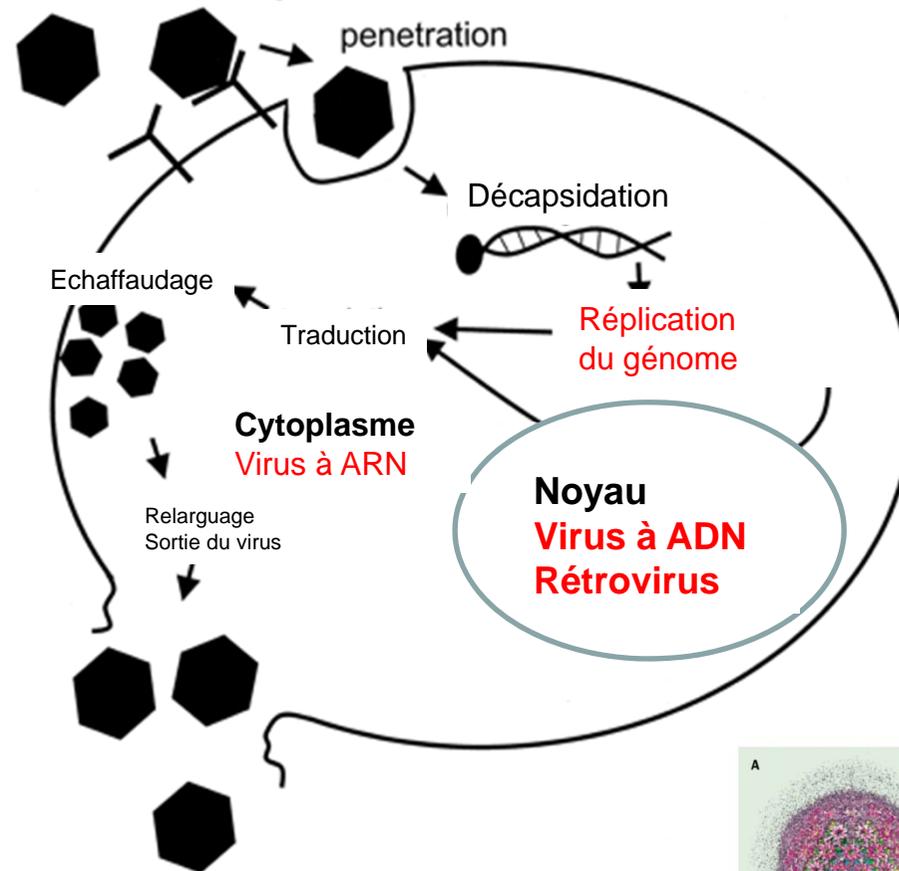
Antiviraux

- Agents virostatiques (administrés par voie générale)
- Classés selon la cible (ARN ou ADN polymérase, thymidine kinase, protéase, neuraminidase) ou selon la fonction inhibée (entrée-fusion)
- Certains composants d'origine biologiques (interférons, immunostimulants)

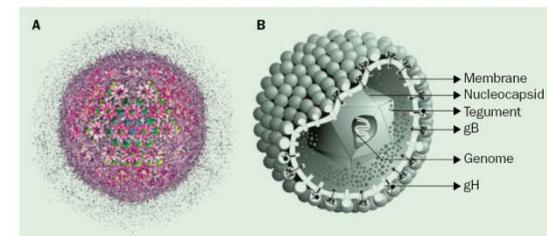
Cibles virales des antiviraux



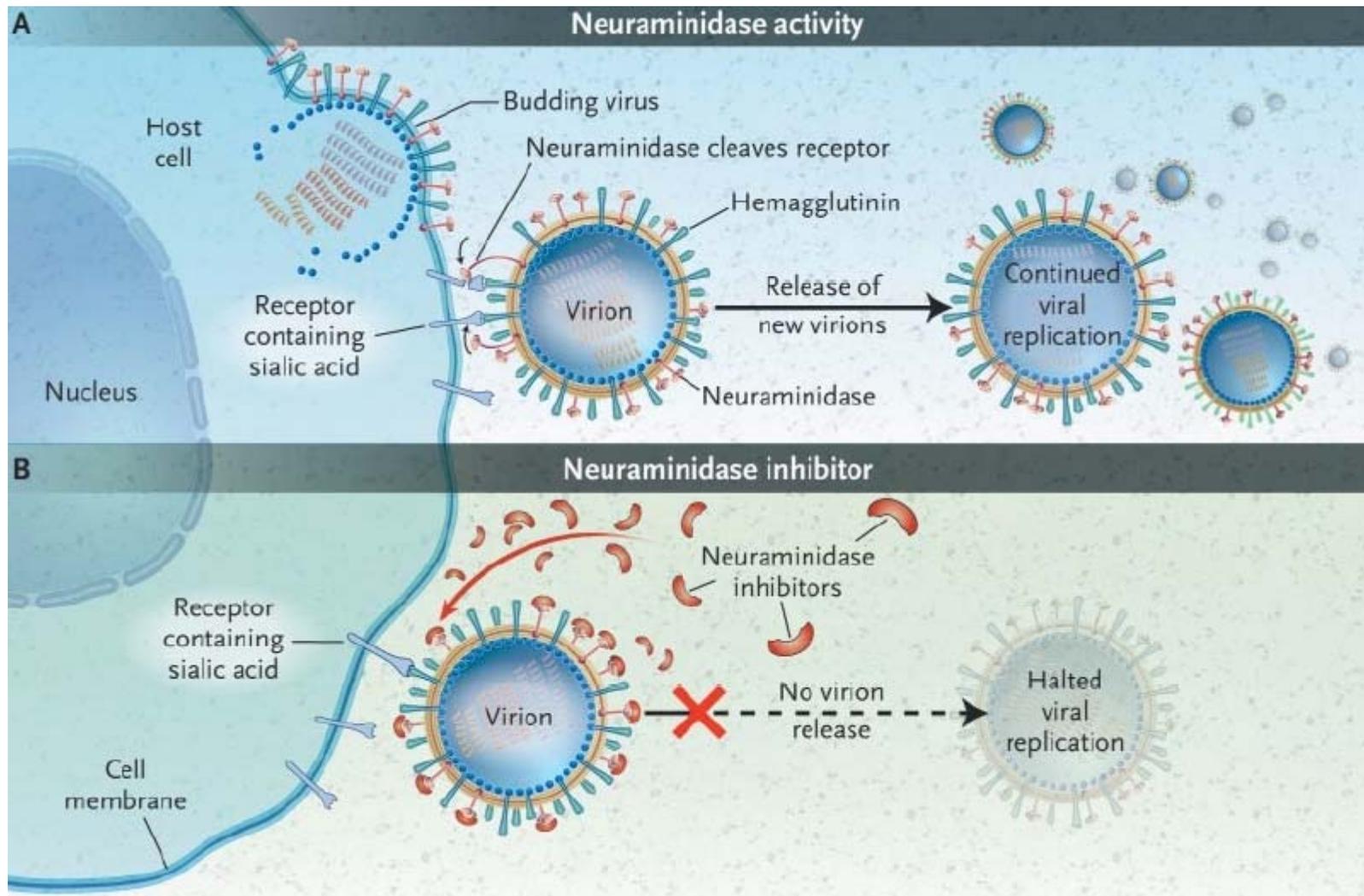
Interaction virus-cellule (via les récepteurs)



Gertrude Elion 1918-1999, Prix Nobel 1988
Découverte de l'acyclovir 1981



Le Tamiflu : Inhibition de la sortie (virus de la grippe)



Résistance et Persistance

- Virus (HIV, HCV, virus grippal)
- Certains virus humains persistent en diminuant leur expression et/ou en échappant au contrôle immunitaire (Herpesvirus, adénovirus, HIV, HCV)

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.