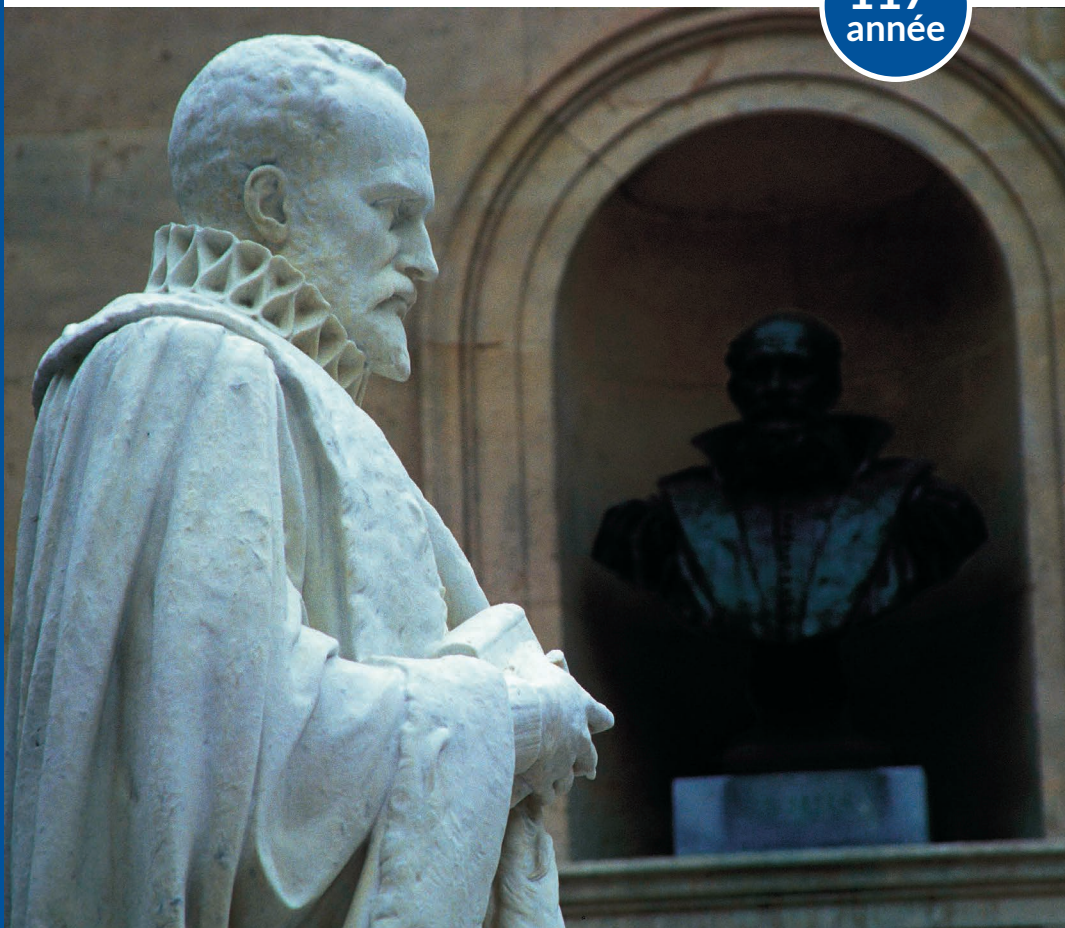


ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2016 - 2017

Résumé des cours et travaux

117^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES

Philippe SANSONETTI

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

Mots-clés : infections émergentes, antibiorésistance, diagnostic, prévention, contrôle

La série de cours et séminaires « Des concepts émergents pour des maladies émergentes » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/course-2016-2017.htm>), ainsi que le colloque « How host-microbe evolution has forged the immune system » (https://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/p1319877414653698_content.htm).

ENSEIGNEMENT

COURS ET SÉMINAIRES – DES CONCEPTS ÉMERGENTS POUR DES MALADIES ÉMERGENTES

Introduction

Zika, chikungunya, dengue, grippe : quatre maladies infectieuses émergentes dont la fréquence de survenue, la diversité et le poids sur la santé des populations à l'échelle de la planète en font l'un des sujets dominants de la médecine contemporaine. Cette série de leçons et les séminaires qui les ont accompagnées ont visé à déchiffrer les mécanismes sous-tendant ces émergences et à mieux en définir les outils de diagnostic, de prévention et de traitement, en un mot les outils intégrés de leur contrôle. Ces leçons ont aussi largement souligné à quel point les émergences infectieuses actuelles sont liées à des changements environnementaux majeurs, écologiques et climatiques, ainsi qu'à des changements anthropologiques et sociologiques sans précédent, d'ailleurs intrinsèquement liés aux changements environnementaux. La prise en charge des maladies infectieuses émergentes, incluant le développement planétaire de la résistance bactérienne aux antibiotiques, est l'un des grands défis contemporains dont l'approche multidisciplinaire nécessite

non seulement une formation des personnels de santé concernés, mais aussi une compréhension de la part des populations dont l'adhésion aux mesures de prévention est vitale.

Cours 1 – Émergences du « monde d'hier » revisitées : la peste et le choléra

La plasticité génétique microbienne est une source majeure de diversification phénotypique soutenant la dynamique des maladies infectieuses émergentes. Ces modifications microbiennes peuvent être considérées comme un moteur influençant les interactions hôte-pathogènes. L'identification de tels événements survenus lors de l'émergence/réémergence d'épidémies/pandémies anciennes peut nous informer utilement sur la dynamique possible d'événements contemporains ou futurs.

Peut-on mieux appréhender, à l'aune des connaissances contemporaines, les mécanismes fondamentaux de l'émergence et de la réémergence de la peste et du choléra, deux infections pandémiques qui ont marqué l'humanité de manière indélébile ?

La peste

Trois grandes pandémies sont clairement documentées, en particulier par l'analyse d'ADN fossile (ou ADN ancien = aADN) prélevé sur des squelettes de nécropoles archéologiquement validées. La première pandémie est la peste de Justinien (541-544, dite aussi *pestis inguinalia* ou *pestis glandularia*) qui dura de manière intermittente jusqu'en 750 environ. Seconde pandémie, la peste noire d'Europe (1347-1351) engendra le décès de 30 à 50 % de la population européenne et fut à l'origine de l'effondrement économique et social de cités, de régions, et d'une crise morale et religieuse. Elle fut suivie de vagues successives, la grande peste de Londres au XVII^e siècle et la peste de Marseille au XVIII^e siècle n'étant que des répliques tardives de la peste noire et non des événements de réimportation d'Asie, comme l'atteste l'analyse d'ADN fossile. La troisième pandémie émerge en Chine à la fin du XIX^e siècle, explose en 1894 (découverte de *Yersinia pestis* par Alexandre Yersin à Hong Kong) et s'étend à l'ensemble de la planète jusqu'au milieu du XX^e siècle. Au-delà du diagnostic moléculaire « relativement aisé » car ne nécessitant pas la connaissance de l'intégralité du génome, il est maintenant possible de développer une véritable génomique phylogénétique permettant, sur la base du séquençage avancé de l'aADN prélevé, de reconstituer des génomes de *Y. pestis* d'époques et de pandémies différentes, de les comparer et d'ainsi tirer des conclusions sur la survenue de modifications génomiques ayant possiblement entraîné l'émergence, ou expliquant la sévérité particulière d'une épidémie ou pandémie.

Le choléra

Tout au long de l'histoire, le choléra a frappé sur l'ensemble de la planète. Hippocrate (460-377 av. J.-C.) et Galien (129-216 apr. J.-C.) ont décrit une maladie ressemblant de près au choléra. La maladie était connue dès l'Antiquité dans le delta du Gange, « l'épicentre » historique du choléra et est ancrée dans le sous-continent indien. Les premières descriptions modernes par les troupes britanniques dès 1800 rapportent des épidémies violentes touchant des centaines de milliers d'individus, causant une mortalité très élevée. Faisant partie des maladies les plus craintes de

l'histoire, elle devint pandémique au XIX^e siècle suite à l'explosion des échanges commerciaux terrestres et surtout maritimes. Il fallut cependant attendre la seconde moitié du XX^e siècle pour élucider les bases du pouvoir pathogène de *Vibrio cholerae* chez l'homme, suite à son identification par Robert Koch. Les travaux de Rita Colwell permirent par ailleurs de revisiter l'épidémiologie du choléra et de quitter un cadre purement anthropocentrique de la maladie pour le concept global d'un microorganisme dont l'environnement naturel correspond aux eaux estuariennes chaudes et semi-salines (comme celles du golfe du Bengale) dont la densité varie en fonction de celle du phytoplancton dont *V. cholerae* est un commensal. Le choléra en tant que maladie n'est en fait qu'un « épiphénomène » par rapport au mode de vie environnemental du vibriion cholérique.

Séminaire 1 – La lèpre prête pour une réémergence ?

Charlotte Avanzi (École polytechnique fédérale de Lausanne)

La lèpre est une des grandes pandémies dont la symptomatologie a alimenté le caractère mythique et diabolique. *Mycobacterium leprae*, découvert par Hansen au XIX^e siècle, se développe essentiellement dans le tissu nerveux périphérique, engendrant ainsi des lésions déformantes caractéristiques. Grâce à un effort international coordonné par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une polychimiothérapie adaptée a permis le contrôle et, dans bien des régions du monde, l'éradication de la maladie. Certains foyers persistent cependant en Amérique du Sud et en Asie, entretenus par l'apparition d'une antibiorésistance. La survenue de cas sporadiques dans le sud des États-Unis et au Mexique a permis d'identifier l'armadillo (tatou à neuf raies) comme animal réservoir de *M. leprea* (chasse et consommation). Il semblerait cependant que l'armadillo ne soit pas le réservoir animal primaire, mais ait été contaminé par l'homme. Le réservoir primaire risque donc de demeurer inconnu. La lèpre peut-elle néanmoins ressurgir à partir de réservoirs animaux non encore détectés ? Des travaux récents ont montré qu'un pourcentage non négligeable de la population d'écureuils rouges dans certaines îles britanniques était porteur sain ou malade du fait de deux espèces responsables de la lèpre chez l'homme : *M. leprae* et *M. lepromatosis*. La lèpre serait-elle prête à réémerger ?

Cours 2 – Ce que les maladies infectieuses émergentes nous disent sur les évolutions des sociétés et de la médecine

Le demi-siècle écoulé a donné lieu à la survenue sans précédent de maladies infectieuses nouvelles, émergentes ou réémergentes, largement facilitée par des facteurs anthropologiques (anthropocène) comportant, entre autres, des changements écologiques souvent secondaires à des facteurs économiques et alimentaires (développement de l'agriculture et de l'élevage intensifs). Ces changements accroissent les interfaces avec le monde animal (zoonoses, « one world-one health »). Ces émergences qui comportent souvent un événement fondateur de saut d'espèce sont amplifiées jusqu'à l'échelle de pandémies par l'augmentation soutenue de la population humaine sur la planète, la pauvreté, l'insuffisance des systèmes de santé, l'urbanisation non maîtrisée, la globalisation des échanges et les voyages de masse. Une autre facette préoccupante de l'émergence infectieuse est l'extension planétaire de la résistance des

bactéries aux antibiotiques. L'émergence de maladies infectieuses n'est pas spécifique des régions à bas revenus. Dans les pays industrialisés, l'architecture complexe des habitats et des hôpitaux, la chaîne alimentaire industrielle, les voyages en région d'endémie et les changements écologiques et climatiques entraînent la progression des populations vectorielles (moustiques, tiques).

Séminaire 2 – Anthropologie sociale des zoonoses

Frédéric Keck (musée du quai Branly, CNRS et Collège de France)

Le constat de l'existence d'un paradigme des maladies émergentes est dominé par le fait que 70 % de ces émergences sont liées à un événement de passage de la barrière d'espèce entre le monde animal et l'espèce humaine. Ces zoonoses amènent *de facto* une dimension anthropologique au domaine, particulièrement dans l'analyse du rapport homme-animal, et expliquent comment l'infection, donc le microbe en cause, affecte cette relation. Il s'agit là d'une véritable anthropologie sociale « triangulaire » : homme-animal réservoir-pathogène. La grippe, dont le foyer d'origine est souvent asiatique, représente un cas d'école de cette relation triangulaire.

Cours 3 – Évolution des pathogènes sous pression sélective (antibiotiques, immunité)

Les changements écologiques et anthropologiques ainsi que l'évolution microbienne sont les moteurs essentiels de l'émergence ou de la réémergence des maladies infectieuses. Malgré l'extraordinaire potentiel de versatilité génétique des bactéries et des virus, les facteurs écologiques et anthropologiques dominent largement en tant que moteurs (*drivers*) de l'épisode initial d'émergence. Cependant, ces épisodes (*spill over*) ne seront consolidés que par l'existence d'une phase d'expansion où les opportunités d'altération génétique – donc d'adaptation – du pathogène sont maximales et leurs conséquences plus pertinentes et mesurables quant à leur effet sur la dynamique de l'épidémie. Deux points importants sont à prendre en considération : des altérations génétiques accentuant virulence et résistance peuvent induire un coût d'adaptation (*fitness cost*) incompatible avec la survie et la transmissibilité à long terme du microbe en cause. Ceci est particulièrement vrai pour la résistance à certains antibiotiques. La phase d'expansion nécessite aussi l'intervention de facteurs écologiques et anthropologiques (fréquence des contacts, voyages, etc.).

La compréhension de la dynamique des émergences exige donc l'établissement d'une solide interface « écologie-évolution », la création d'un contexte global de recherche réunissant microbiologistes, biologistes de l'évolution, écologistes et anthropologues.

Les défis sont multiples :

- développement d'approches intégrant biologie du pathogène et de l'hôte dans des modèles épidémiologiques d'émergence essentiels pour la prévention et le contrôle rapide des épidémies ;
- analyse des phases précoces de l'épidémie et anticipation de leur développement ;
- mise au point de vaccins ;
- compréhension des mécanismes de résistance des microorganismes et de leurs vecteurs ;

- analyses génomiques comparatives et phylogéniques des pathogènes maintenant essentielles pour « tracer » les voies de transmission intra/inter-espèces et anticiper l'efficacité de transmission ;
- analyse des cycles infectieux animaux-vecteurs (« *one world-one health* ») et étude des interactions hôtes-pathogènes.

Séminaire 3 – Vers une synthèse « darwino-pasteurienne »

Samuel Alizon (CNRS/IRD, Montpellier)

Quelle opportunité perdue ! Darwin aurait pu trouver un matériel expérimental merveilleux pour l'étude de l'évolution dans les populations de microbes (où le temps de reproduction se mesure en minutes) [...] Pasteur et ses successeurs en microbiologie auraient pu éviter des décennies de raisonnements confus autour de la variation chez les bactéries. La révolution des biotechnologies aurait pu commencer quelques décennies plus tôt (Lederberg, 1998 ; Kolter et Maloy, 2012)...

On séquence de plus en plus les génomes des microbes. En comparant les génomes microbiens issus d'infections différentes, on peut inférer des phylogénies et dater les événements de divergence dans la phylogénie. La manière dont les microbes se propagent laisse des traces dans leurs génomes. Les origines de certains pathogènes peuvent être récentes (VIH, Ebola).

Cours 4 – Changements environnementaux, crise climatique et émergences infectieuses : peut-on prédire les prochaines épidémies ?

L'accord scientifique est à peu près unanime : l'émission de gaz à effet de serre liée aux activités humaines entraîne un changement climatique, particulièrement marqué par un réchauffement, qui s'accroît faute de mesures drastiques. Les modélisations du groupe d'experts intercontinental sur le climat (GIEC-IPCC) prévoient une augmentation moyenne de la température d'ici 2100 dans une fenêtre de 1,5 à 5,8 °C. Ce changement climatique aura bien entendu des effets sur la santé humaine, animale et végétale. On considère généralement qu'ils seront surtout négatifs, mais il est difficile de les évaluer et les modélisations montrent de nombreuses limites liées à l'insuffisance des paramètres disponibles. Les recherches ont surtout porté sur le stress thermique, les événements climatiques extrêmes, l'insécurité alimentaire et hydrique et quelques effets attendus en santé publique, particulièrement dans le domaine des maladies infectieuses et parasitaires, surtout celles à transmission vectorielle. Ces domaines de recherche doivent être renforcés. L'extension de populations de moustiques vecteurs est sans doute l'un des effets les plus indiscutables et amène à prévoir, par exemple, une extension significative de la dengue et du paludisme.

Séminaire 4 – Les maladies vectorielles : le regard de l'entomologiste

Anna-Bella Failloux (Institut Pasteur)

Les vecteurs arthropodes et, en premier lieu, les moustiques – dont plusieurs espèces sont d'efficaces vecteurs de parasites et de virus – sont l'un des agents essentiels de l'émergence et de la réémergence infectieuse. Ces moustiques opèrent dans le contexte de systèmes vectoriels complexes dont un paramètre majeur est le phénomène de « compétence », c'est-à-dire l'efficacité d'acquisition, de portage et

de transmission d'un pathogène. La biologie de la compétence, équilibre subtil, a fait l'objet de ce séminaire.

Cours 5 – Arbovirus, grippe : l'éternel retour

Les virus sont des parasites intracellulaires dont les gènes permettent la réplication en présence de la machinerie cellulaire. Leurs génomes sont composés d'ADN ou d'ARN. Certains virus ARN s'intègrent dans le chromosome de la cellule hôte, une transcriptase réverse les transforme pour cela en ADN (rétrovirus).

Cette leçon s'est concentrée sur le virus de la grippe comme (extraordinaire) modèle de l'impact de la variation génétique sur l'émergence et la dynamique des épidémies/pandémies virales caractéristiques de notre époque.

Comme la plupart des virus pathogènes émergents, le virus influenza responsable de la grippe est un virus ARN. La variation génétique de ces virus est assurée par plusieurs mécanismes éventuellement associés :

- des mutations causées par de nombreuses erreurs dues à leurs ARN polymérases généralement peu fidèles, à leur absence de mécanismes efficaces de contrôle de qualité (*proof reading*), à leur taux de réplication rapide, à leur temps de génération très court et à des populations virales atteignant des titres élevés au sein des tissus infectés. Ceci aboutit à l'extrême à la notion de « quasi espèces » jouant un rôle-clé dans l'adaptation des virus à des changements d'environnements et d'hôtes et pouvant causer des modifications de pathogénicité ;
- des modifications génomiques sont aussi source de diversité par des événements de recombinaison intra-espèce amplifiant la rapidité d'évolution de certains virus ou plus rarement de recombinaison avec des gènes de la cellule hôte chez les rétrovirus. Chez les virus à génome segmenté, le réassortiment de segments viraux intra-espèce provoque une importante variabilité génétique.

Le virus influenza évolue par une combinaison de mutations donnant lieu à des variations sérotypiques mineures rendant compte des épidémies récurrentes annuelles et de réassortiments de segments entre divers sérotypes responsables d'épisodes pandémiques brutaux.

Séminaire 5 – Les vaccins de demain : réponses aux émergences, nouvelles technologies et personnalisation

Odile Launay (centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur, université Paris-Descartes)

La vaccination fut avec les antibiotiques le plus beau succès de la médecine moderne au XX^e siècle et demeure l'un des piliers de la santé publique dans le domaine des maladies infectieuses transmissibles. Une certaine défiance se fait jour due à de nombreux facteurs, dont la perte de perception du poids sociétal des maladies infectieuses, justement du fait de leur contrôle par les vaccins. La vaccination est donc devenue un sujet sociologique après avoir été essentiellement un sujet médico-scientifique. Dans cette situation potentiellement délétère pour la santé publique, il est urgent de renforcer la connaissance des vaccins et la compréhension de leur place dans la santé globale, dans les pays industrialisés comme dans les pays à bas revenus où la couverture vaccinale demeure insuffisante.

Ce séminaire a insisté sur ce que les vaccins avaient apporté jusqu'à présent dans le contrôle voire l'éradication de maladies transmissibles comme la variole et la plupart des infections graves de la prime enfance. Il a surtout montré à quel point les nouvelles générations de vaccins avaient progressé en matière d'efficacité, de tolérance et de spectre de maladies ciblées.

Cours 6 – Nouveaux paradigmes de prise en charge des maladies émergentes

Comprendre est nécessaire pour prévenir. Les « tempêtes microbiennes » (François Roger) résultent à la fois de causes écologiques/environnementales, anthropologiques et socio-économiques. Les contacts plus fréquents entre les hommes et la faune sauvage, l'accroissement exponentiel des échanges et les voyages intercontinentaux en sont notamment à l'origine.

L'anticipation et le contrôle des émergences infectieuses nécessitent une approche globale et intégrée : elle doit être à la fois biologique, écologique/environnementale (lutte contre la régression de la biodiversité), anthropologique, socio-économique (insécurité alimentaire des populations pauvres qui crée des conditions d'émergence par intensification du « *bush hunting* », déforestation, etc.), climatique (migration des populations de vecteurs, accroissement des interfaces homme – faune domestique/sauvage).

Information et éducation sont indispensables afin d'expliquer quelles sont les situations humaines et sociales favorables à l'émergence infectieuse et quelles sont les mesures à prendre – éventuellement drastiques – pour les éviter ou en diminuer l'impact. La compréhension des rapports coût-utilité par les professionnels de santé et par les populations en général est également essentielle.

Des modèles « émergent » pour le contrôle des maladies infectieuses émergentes ne bénéficiant pas encore d'un vaccin sur lequel l'impasse doit être (provisoirement) faite. Ils impliquent la combinaison d'un diagnostic précoce par des outils adaptés et robustes au chevet du patient (POC, *point of care*), la modélisation des étapes précoces de l'épidémie, la prise des mesures de base de santé publique, en particulier un isolement raisonné et efficace.

Ils peuvent dans certains cas impliquer des traitements – même moyennement efficaces – pouvant diminuer la charge virale, donc le niveau de transmission de l'agent infectieux et ainsi casser la chaîne épidémique.

La disponibilité rapide d'un vaccin permettrait de prendre en compte la prévention de la transition pandémique de l'épidémie ou sa réémergence.

Séminaire 6 – *From social networks to machine learning: when epidemiology is going digital*

Marcel Salathé (École polytechnique fédérale de Lausanne)

L'épidémiologie, dans ses dimensions quantitatives et qualitatives, peut-elle bénéficier de la formidable fenêtre offerte par internet et les réseaux sociaux sur la perception des sujets, voire des urgences de santé publique par la population ? C'est sur cette base que l'orateur de ce séminaire a été pionnier de ce que l'on peut appeler l'« épidémiologie digitale ». Elle permet avec une extrême rapidité et sensibilité de détecter l'émergence d'une situation inhabituelle comme d'une épidémie, grâce à la

détection d'agrégats temporels et géographiques de recherche d'informations ciblées. Elle permet aussi de rapidement percevoir le niveau d'adhésion ou de méfiance de la population vis-à-vis d'une mesure de santé publique. Ce fut le cas pour la défiance vis-à-vis de la vaccination contre la grippe pandémique A H1N1 en 2009. Cette approche a ses forces, ses faiblesses, ses biais et dangers d'interprétation des données, mais elle doit indéniablement trouver sa place dans l'épidémiologie moderne dont la dimension anthropologique s'affirme de manière croissante.

Colloque – *How host-microbe evolution has forged the immune system*

Symposium international en anglais, ayant eu lieu le 15 mai 2017 à l'amphithéâtre Marguerite de Navarre, en collaboration avec la chaire Médecine expérimentale (professeur Alain Fischer)

Ce symposium avait pour objectif de faire le point sur les concepts les plus récents concernant la compréhension de l'évolution du système immunitaire face au monde microbien. Il a tenté d'éclairer des points essentiels comme le rôle des parasites dans l'orientation de l'immunité, le concept de tolérance, particulièrement dans l'interface microbiote commensal et son hôte, la notion de sélection positive de gènes de la reconnaissance et de la réponse immunitaire humaine dans son évolution. De nouveaux concepts fascinants sont apparus comme celui de la mémoire innée (*trained immunity*) aux infections dont la place par rapport à l'immunité adaptative et les mécanismes – probablement largement épigénétiques – commencent à être déchiffrés.

PUBLICATIONS

Articles

TOMAS J., MULET C., SAFFARIAN A., CAVIN J.-B., DUCROC R., REGNAULT B., KUN TAN C., DUSZKA K., BURCELIN R., WAHLI W., SANSONETTI P.J. et PÉDRON T., « High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 113, n° 40, 2016, E5934-E5943, DOI : 10.1073/pnas.1612559113.

SAFFARIAN A., MULET C., TOURNEBIZE R., NAITO T., SANSONETTI P.J. et PÉDRON T., « Complete genome sequence of *Delftia tsuruhatensis* CM13 isolated from murine proximal colonic tissue », *Genome Announcements*, vol. 4, n° 6, 2016, e01398-16, DOI : 10.1128/genomeA.01398-16.

ARENA E.T., TINEVEZ J.-Y., NIGRO G., SANSONETTI P.J. et MARTEYN B.S., « The infectious hypoxia: Occurrence and causes during *Shigella* infection », *Microbes and Infection*, Special Issue on the effects of hypoxia on infection and host immune control, vol. 19, n° 3, 2017, p. 157-165, DOI : 10.1016/j.micinf.2016.10.011.

SUN C.H., WACQUIER B., AGUILAR D.I., CARAYOL N., DENIS K., BOUCHERIE S., VALENCIA-GALLARDO C., SIMSEK C., ERNEUX C., LEHMAN A., ENNINGA J., ARBIBE L., SANSONETTI P., DUPONT G., COMBETTES L. et TRAN VAN NHIEU G., « The *Shigella* type III effector IpgD recodes Ca²⁺ signals during invasion of epithelial cells », *The EMBO journal*, vol. 36, n° 17, 2017, p. 2567-2580, DOI : 10.15252/embj.201696272.

SAFFARIAN A., TOUCHON M., MULET C., TOURNEBIZE R., PASSET V., BRISSE S., ROCHA E.P.C., SANSONETTI P.J. et PÉDRON T., « Comparative genomic analysis of *Acinetobacter* strains isolated from murine colonic crypts », *BMC Genomics*, vol. 18, n° 1, 2017, p. 525, DOI : 10.1186/s12864-017-3925-x.

ANDERSON M.C., VONAESCH P., SAFFARIAN A., MARTEYN B.S. et SANSONETTI P.J., « *Shigella sonnei* encodes a functional T6SS used for interbacterial competition and niche occupancy », *Cell Host & Microbe*, vol. 21, n° 6, 2017, p. 769-776.e3, DOI : 10.1016/j.chom.2017.05.004.

OHLSSON C., NIGRO G., BONECA I.G., BÄCKHED F., SANSONETTI P. et SJÖGREN K., « Regulation of bone mass by the gut microbiota is dependent on NOD1 and NOD2 signaling », *Cellular Immunology*, vol. 317, 2017, p. 55-58, DOI : 10.1016/j.cellimm.2017.05.003.

MEIJER B.M., JANG S.M., GUERRERA I.C., CHHUON C., LIPECKA J., REISACHER C., BALEUX F., SANSONETTI P.J., MUCHARDT C. et ARBIBE L., « Threonine eliminylation by bacterial phosphothreonine lyases rapidly causes cross-linking of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in live cells », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 292, n° 19, 2017, p. 7784-7794, DOI : 10.1074/jbc.M117.775940.

STZEPOURGINSKI I., NIGRO G., JACOB J.-M., DULAOUY S., SANSONETTI P.J., EBERL G. et PEDUTO L., « CD34⁺ mesenchymal cells are a major component of the intestinal stem cells niche at homeostasis and after injury », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 114, n° 4, 2017, E506-E513, DOI : 10.1073/pnas.1620059114.

Revues

PÉDRON T., NIGRO G. et SANSONETTI P.J., « From homeostasis to pathology : decrypting microbe-host symbiotic signals in the intestinal crypt », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London : Series B : Biological Sciences*, vol. 371, n° 1707, 2016, DOI : 10.1098/rstb.2015.0500.

NIGRO G., HANSON M., FEVRE C., LECUIT M. et SANSONETTI P.J., « Intestinal organoids as a novel tool to study microbes-epithelium interactions », *Methods in Molecular Biology*, 2016, p. 1-12, DOI : 10.1007/7651_2016_12.

STEDMAN A., NIGRO G. et SANSONETTI P.J., « Le dialogue microbiote-cellules souches : un élément clé pour la régénération intestinale (Microbiota-intestinal stem cells dialog : A key element for intestinal regeneration) », *Médecine/sciences*, vol. 32, n° 11, 2016, p. 983-990, DOI : 10.1051/medsci/20163211014.

CHARLIER P., CLAVERIE J.-M., SANSONETTI P., COPPENS Y., AUGIAS A., JACQUELINE S., RENGOT F. et DEO S., « Re-emerging infectious diseases from the past : Hysteria or real risk? », *European Journal of Internal Medicine*, vol. 44, 2017, p. 28-30, DOI : 10.1016/j.ejim.2017.06.018.

ARAÚJO J.R., TOMAS J., BRENNER C. et SANSONETTI P.J., « Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity », *Biochimie, Microbe and Host Lipids Gerli Meeting*, vol. 141, 2017, p. 97-106, DOI : 10.1016/j.biochi.2017.05.019.

SCHNUPF P., GABORIAU-ROUTHIAU V., SANSONETTI P.J. et CERF-BENSUSSAN N., « Segmented filamentous bacteria, Th17 inducers and helpers in a hostile world », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 35, 2017, p. 100-109, DOI : 10.1016/j.mib.2017.03.004.

SANSONETTI P.J., « Moving molecular medicine », *EMBO Molecular Medicine*, vol. 9, n° 4, 2017, p. 395, DOI : 10.15252/emmm.201707746.

LEVY A., NIGRO G., SANSONETTI P.J. et DEUTSCH E., « Candidate immune biomarkers for radioimmunotherapy », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Reviews on Cancer*, vol. 1868, n° 1, 2017, p. 58-68, DOI : 10.1016/j.bbcan.2017.02.006.

Ouvrage

SANSONETTI P., *Vaccins*, Paris, Odile Jacob, 2017.