



Université Libre de Saint-Germain-en-Laye

Séminaires de Biologie 2023 -2024

Infection et Immunité

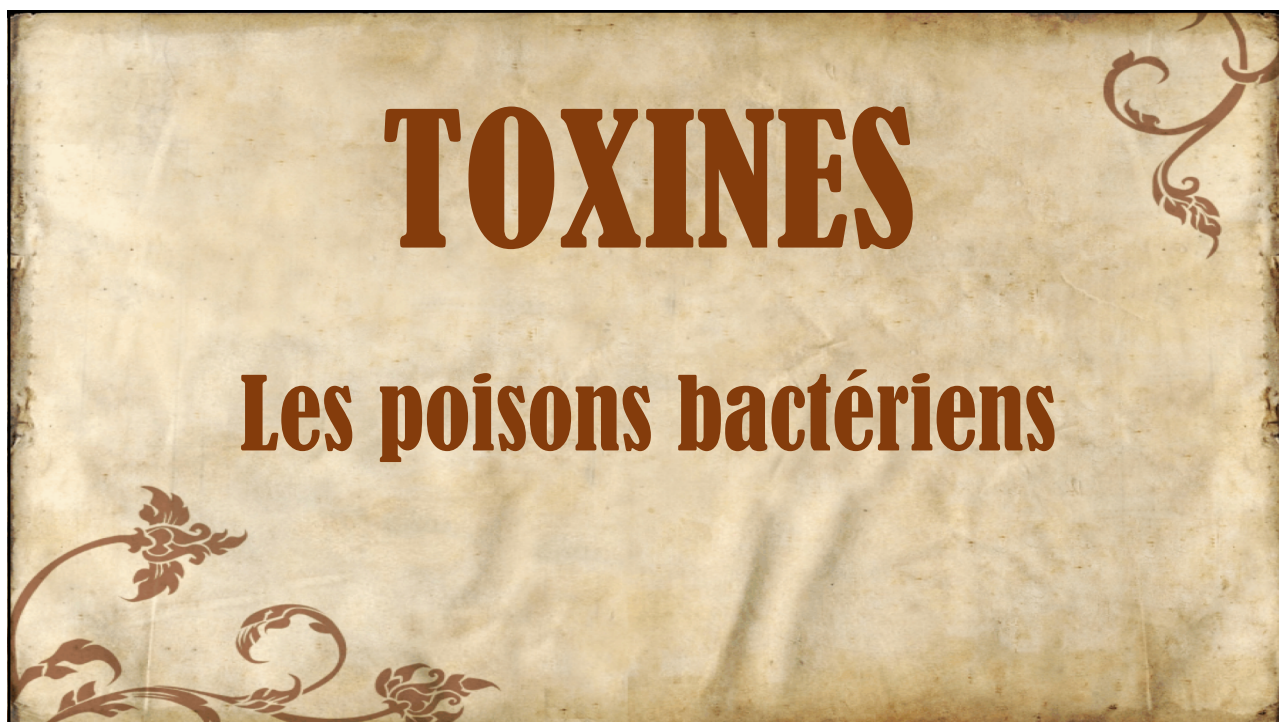


Les toxines bactériennes et les stratégies élaborées par les microorganismes pour s'opposer au système immunitaire



Jean-Marc Cavillon

4 déc. 2023

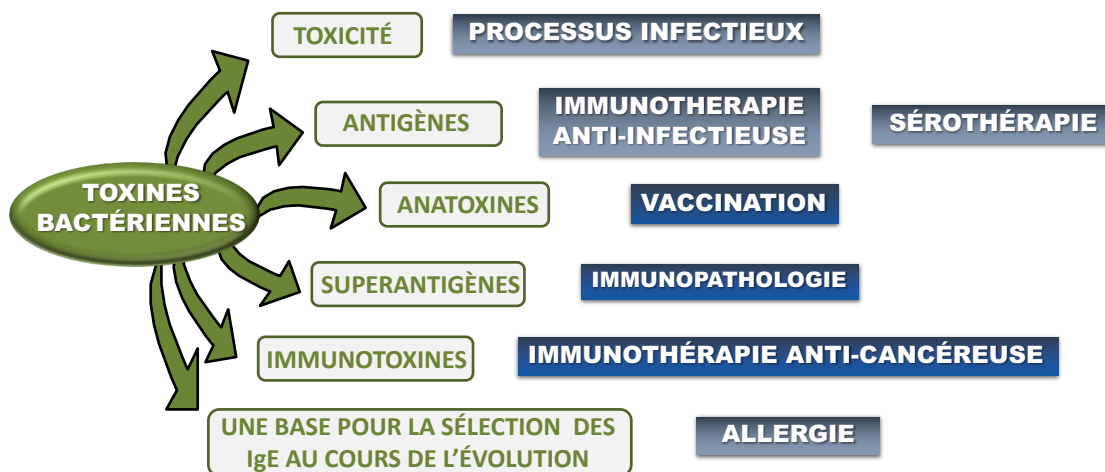


La recherche sur les toxines est étroitement liée à la naissance de l'immunologie, et à la naissance de l'immunothérapie.

Elle a également permis de décrypter certains mécanismes de la réponse immunitaire contre les pathogènes.

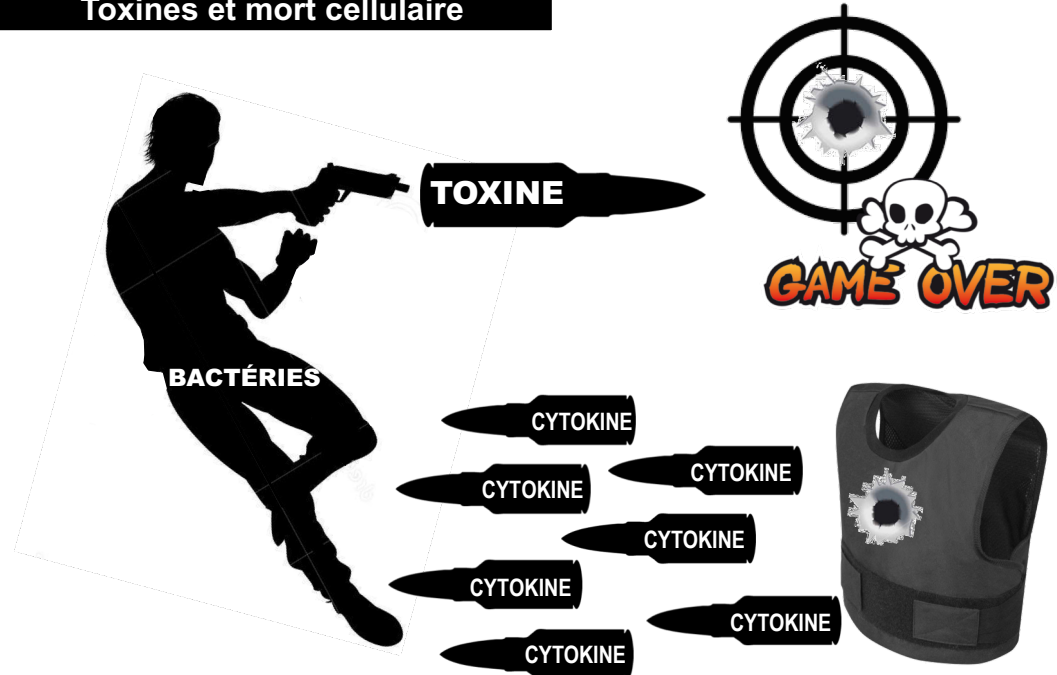
Elle est également associée à la compréhension de l'immunopathologie

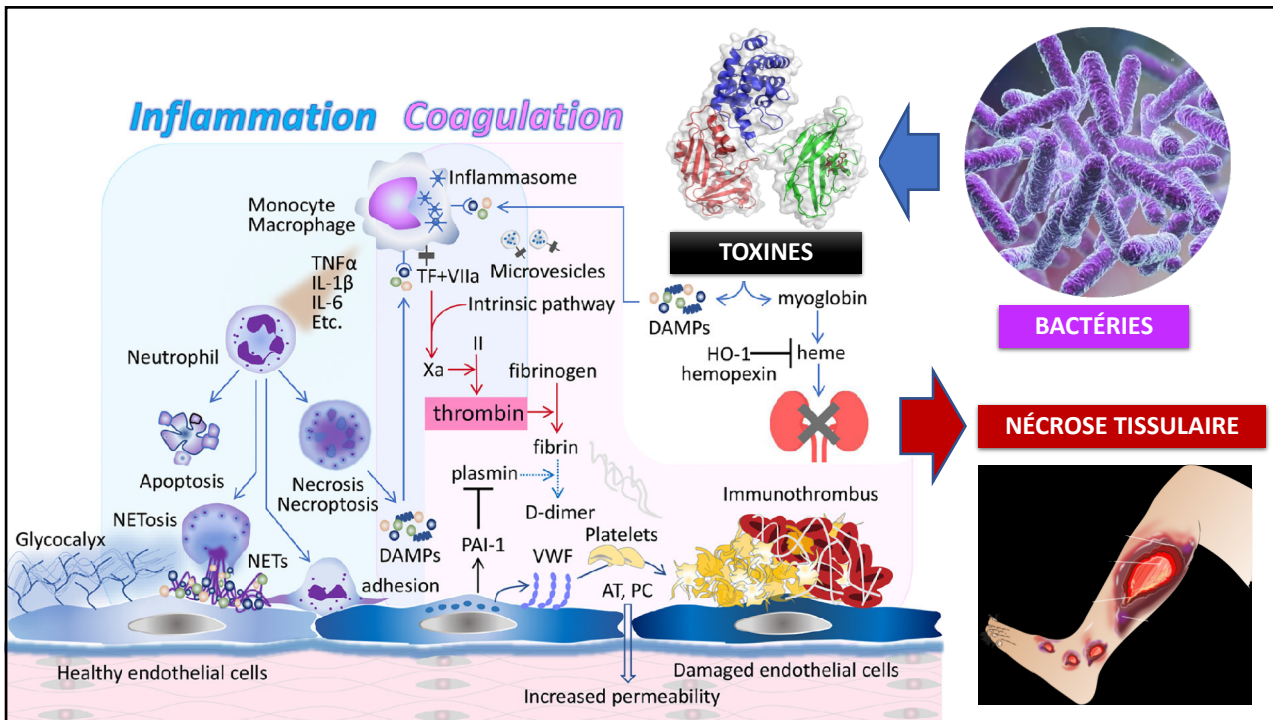
FRANÇOISE COLLET-RENAUD
FICR COUR D'ÉTÉ



Toxines et mort cellulaire

LEUCOCYTES CIBLES





Syndrome de choc toxique

EXPRESS
 Home of the Daily and Sunday Express
 PUBLISHED: 11:18, Wed, Mar 16, 2016

Teen hospitalised with Toxic Shock Syndrome just HOURS after using tampon

A TEENAGE girl who nearly died from toxic shock syndrome has released pictures of herself seriously ill in hospital to warn others about the illness.

Teenager Peyton Caples was just 15 when she contracted toxic shock syndrome (TSS) and her kidneys and liver started failing.

Detroit Free Press
 PART OF THE USA TODAY NETWORK

5 confirmed toxic shock cases in Michigan

Andrew Krietz, WZZM 11:10 p.m. EST March 2, 2016

MailOnline
 PUBLISHED: 23:15 GMT, 21 December 2015

Model who lost a leg after contracting toxic shock syndrome from a super-plus tampon lands a new fashion gig, modeling clothes and SHOES for Nordstrom

- Lauren Wasser, 28, was using a super plus tampon when she developed toxic shock syndrome (TSS) in 2012
- Her infection turned into gangrene, and she had to have her right leg and the toes and heel of her left foot amputated
- She thought she would never work again, but she now models for friends
- She also appears in Nordstrom's holiday catalog

MailOnline 18 December 2015

Mother suffering from toxic shock syndrome caused by a TAMPON wakes from a coma unable to remember her son

- Deborah Usher, 36, used super plus strength tampons during her pregnancy
- Developed rare toxic shock syndrome which left her in a coma for a week
- When she woke up she couldn't walk, dress herself or remember her son
- Still has a weak immune system and problems with her memory



Survivre à un sepsis






KRISTA BRACKE 


1856 **TOXINES BACTÉRIENNES**

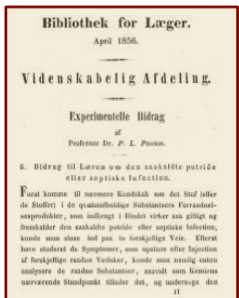
PETER LUDVIG PANUM
(1820–1885)
Physiologiste et pathologiste danois

POISON PUTRIDE

Peter Ludvig Panum a montré que son «poison putride» entraînait des symptômes et des signes similaires à ceux observés dans la septicémie. Bien qu'il ait d'abord rejeté la possibilité que les bactéries puissent jouer un rôle causal, il finit par admettre que le «poison putride» pourrait être un produit bactérien.



Danish Medical Journal



Panum PL. Bidrag til Læren om den såkaldte putride eller septiske Infektion. [Experimental contribution to the theory of the so-called putrid or septic infection]. Bibl Læger 1856;4R 8:253-85.

TOXINES BACTÉRIENNES



1868

SEPSINE



ERNST VON BERGMANN
(1836 –1907)

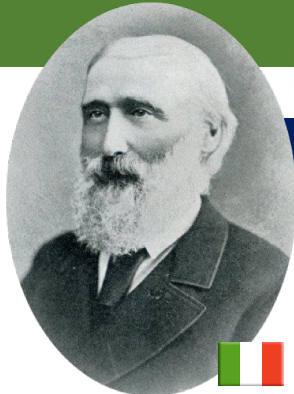
Chirurgien militaire allemand né à Riga



Pionnier de la chirurgie aseptique.

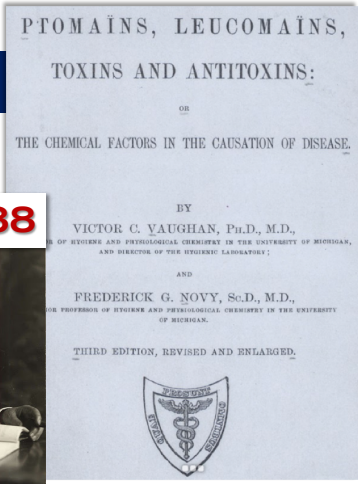
*Bergmann, E. & Schmiedeberg, O.
Ueber das schwefelsaure Sepsin (das Gift faulender Substanzen).
Centralbl. Med. Wissenschaften 32, 497–498 (1868)*

TOXINES BACTÉRIENNES



1881

PTOMAÏNES

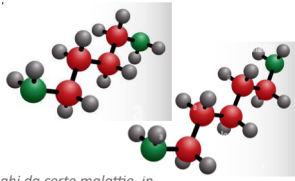


FRANCESCO SELMI
(1817-1881)


Chimiste italien

Du grec ancien πτώμα,
ptōma (cadavre)

Il est devenu le fondateur de la toxicologie médico-légale moderne avec la découverte des **ptomaïnes** ou alcaloïdes cadavériques



1888




VICTOR CLARENCE VAUGHAN
(1851 – 1929)

Médecin, chercheur médical. De 1891 à 1921, il a été doyen de la faculté de médecine de l'Université du Michigan

Ptomaine od alcaloidi cadaverici e prodotti analoghi da certe malattie, in correlazione colla medicina legale, memorie del prof. Francesco Selmi, Édition : Bologna : N. Zanichelli , 1881

TOXINES BACTÉRIENNES

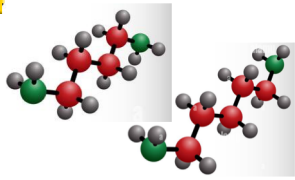


LUDWIG BRIEGER
(1849 - 1919)
Professeur de médecine
Humboldt-Universität, Berlin

1885 / 86

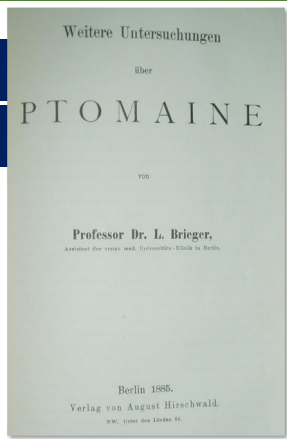
**PTOMAÏNES
PUTRESCINE & CADAVERINE**

Action nuisible des bactéries
→
produit(s) toxique(s) spécifique(s)




1888

POISON → TOXINE



Brieger L. Zur Kenntniss des Tetanin und des Mytilotoxin. Archiv Pathol Anat 1888;112:549–51.

TOXINES BACTÉRIENNES

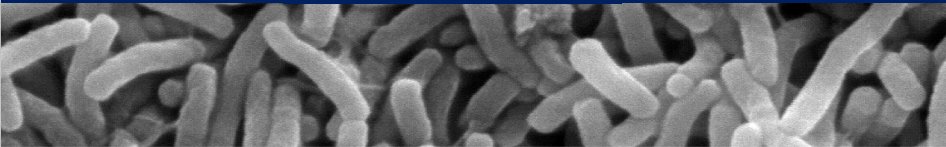


EUGENIO CENTANNI
(1863–1942)

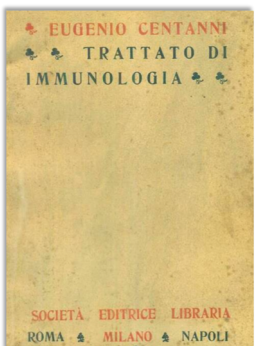
pathologiste italien

1894

PYROTOXINE



>>> FIÈVRE




Il a reconnu la relation intime entre les propriétés toxiques et pyrogènes du poison bactérien, qu'il a trouvé chimiquement inséparables. Cela l'a amené à nommer son matériel «pyrotoxine».

Centanni, E. Untersuchungen über das Infektionsfieber das Fiebergift der Bakterien. Dtsch. Med. Wochenschr. 1894, 20, 148–153.


TOXINES BACTÉRIENNES

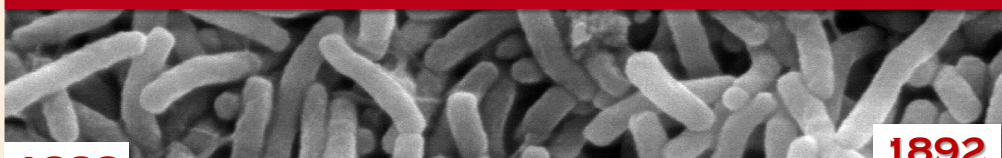
DES BACTÉRIES MORTES SONT PYROGÈNES



**NIKOLAÏ FEDOROVICH
GAMALEÏA**
(1859 – 1949)

Microbiologiste d'Odessa





1888

MAI 1888. N° 5

pp 229-45. ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

SUR LA DESTRUCTION DES MICROBES
DANS LES ORGANISMES FERMENTANTS.
PAR N. N. GAMALEÏA.


>>> FIÈVRE

Des bactéries tuées
(*Burkholderia mallei*, *Serratia marcescens*, *Bacillus anthracis*)
injectées à des lapins ou des
moutons induisent de la fièvre


1892

LES
POISONS BACTÉRIENS
PAR
LE D^r N. GAMALEÏA

PARIS
J. RUEFF ET C^o, ÉDITEURS
106, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 105
—
1892
Tous droits réservés.



Des extraits alcoolique de la rate de
mouton pyrétique induisent de la fièvre
à des lapins en 30 minutes.



TOXINES BACTÉRIENNES

DES SURNAGEANTS DE CULTURES DE BACTÉRIES SONT PYROGÈNES



**SIR MARC
ARMAND RUFFER**
(1859 - 1917)





1889

ALBERT CHARRIN
(1856-1907)



>>> FIÈVRE

MÉCANISME DE LA FIÈVRE DANS LA MALADIE PYOCYANIQUE,
par MM. CHARRIN et ARMAND RUFFER.







La culture filtrée de bacilles pyocyaniques (*Pseudomonas aeruginosa*) peut provoquer de la fièvre chez le lapin, en l'absence de bactéries vivantes ou mortes.

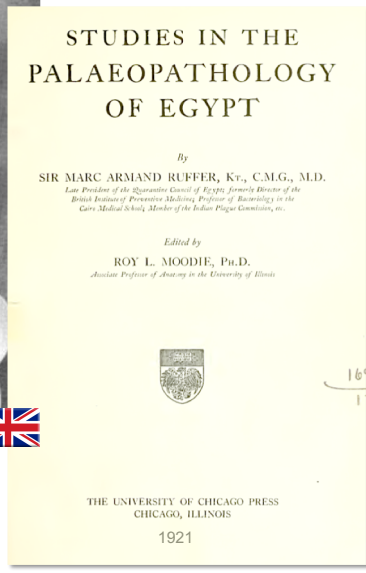
Le plus fascinant, les auteurs ont écrit, bien qu'ils ne l'aient pas prouvé, que la fièvre était la conséquence de l'activation des macrophages par les produits bactériens.

PALÉOPATHOLOGIE



SIR MARC ARMAND RUFFER
(1859 - 1917)






STUDIES IN THE
PALAEOPATHOLOGY
OF EGYPT




By
SIR MARC ARMAND RUFFER, K.T., C.M.G., M.D.
Late President of the Egyptian Council of Hygiene, formerly Director of the
British Institute of Preventive Medicine, Professor of Bacteriology in the
Cairo Medical School, Member of the Indian Plague Commission, etc.

Edited by
ROY L. MOODIE, Ph.D.
Assistant Professor of Anatomy in the University of Illinois




THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS
1921

ANUBIS DIEU CHACAL DE LA MOMIFICATION






MOMIE DE RAMSÈS II

PALÉOPATHOLOGIE



SIR MARC ARMAND RUFFER
(1859 - 1917)





Œufs de *Schistosoma haematobium* calcifiés dans les reins → shistosomiase

Maladies inflammatoires des articulations → arthrite et spondylarthrite


Calcification des artères (Ramsès II) → athérosclérose


Maladie de Pott → tuberculose

Tumeur → Ostéosarcome ou chondrosarcome

MOMIE DE RAMSÈS II

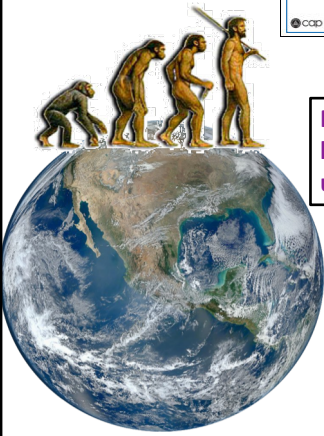





Arch Pathol Lab Med. 2000;124:1614–1618

Molecular Evidence of Bacteremia by Gastrointestinal Pathogenic Bacteria in an Infant Mummy From Ancient Egypt

Albert Zink, PhD; Udo Reischl, PhD; Hans Wolf, PhD, MD; Andreas G. Nerlich, PhD, MD



Preuve moléculaire de bactériémie par des bactéries pathogènes gastro-intestinales chez une momie d'enfant de l'Égypte ancienne



La présence de bactéries telles que *Escherichia coli*, est indicative d'une bactériémie, qui a probablement contribué à la mort par septicémie.

Célébrités
Décédées
de sepsis





LORD CARNARVON
(1866 – 1923)



LA MALÉDICTION DE TOUTÂNKHAMON

Toxins 2022, 14, 759.

Review
From Bacterial Poisons to Toxins: The Early Works of Pasteurians
Jean-Marc Cavailhon

→ **Toxines bactériennes**
→ **Toxines végétales**
→ **Toxines animales (venins)**

ETIENNE BURNET
(1873-1960)

Médecin,
Bactériologiste,
immunologiste
Sous-directeur IP Tunis

1911

Maurice Nicolle
(1862-1932)

Emile Césari
(1876-1956)

Constant Jouan
(1877-1949).

1919

1892

TOXINES BACTÉRIENNES

CRÉE LE MOT "ENDOTOXINE"


Il pensait que les propriétés toxiques des bactéries étaient dues à un facteur interne libéré par les bactéries lysées.


Endotoxine

Membrane bactérienne

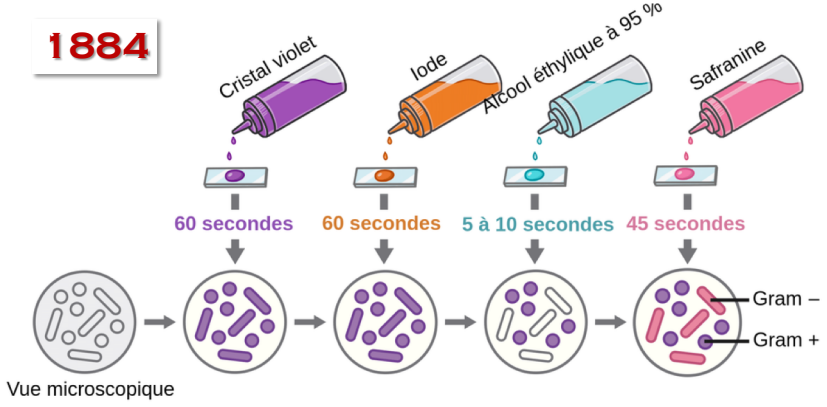
RICHARD PFEIFFER
(1858-1945)

Médecin et bactériologiste






1884




Vue microscopique



Gram +

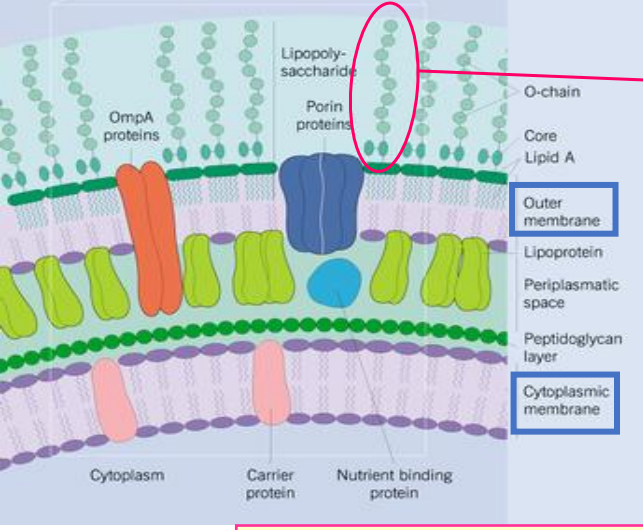
- Staphylocoques
- Streptocoques
- Pneumocoques
- Clostridium
- Listeria



Gram -

- Escherichia coli
- Salmonella
- Bordetella
- Neisseria meningitidis
- Pseudomonas
- Vibrio cholerae ...

L'endotoxine constitue essentiel de la surface des bactéries à Gram négatif



Outer membrane

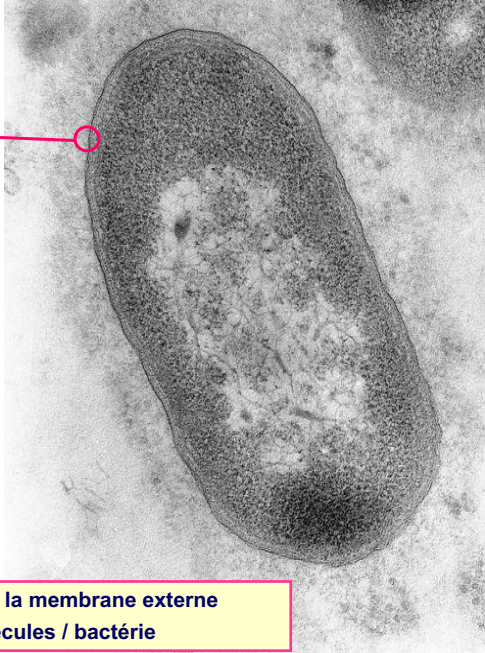
- Lipopolysaccharide
- OmpA proteins
- Porin proteins
- O-chain
- Core
- Lipid A

Periplasmic space

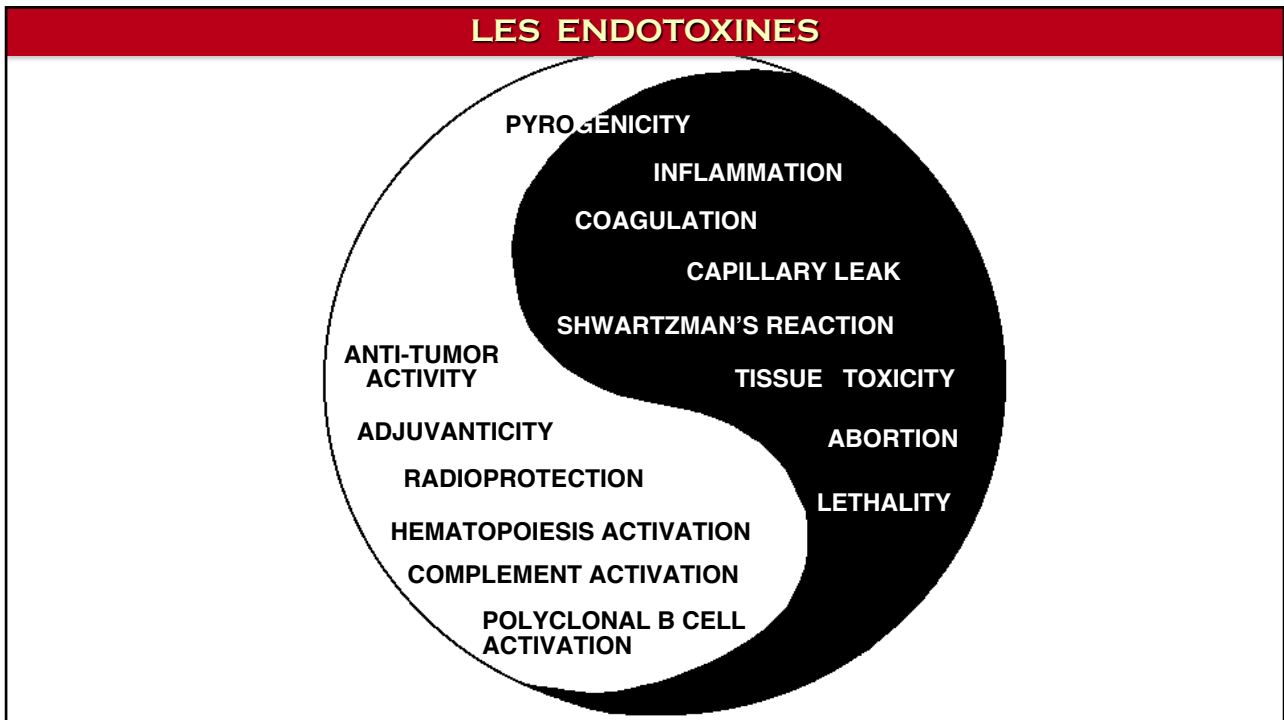
- Lipoprotein
- Peptidoglycan layer

Cytoplasmic membrane

- Cytoplasm
- Carrier protein
- Nutrient binding protein



Endotoxine (LPS) représente 75% de la membrane externe soit environ 4 millions de molécules / bactérie



LES ENDOTOXINES

SANARELLI - SHWARTZMAN - REACTION

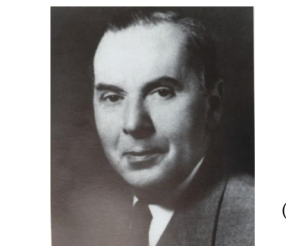


GIUSEPPE SANARELLI
(1864 –1940)

1894

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR
ETUDES SUR LA FIEVRE TYPHOIDE EXPERIMENTALE
PAR LE D^r JOSEPH SANARELLI
Docteur d'Hygiène (Rome)
(Travail du Laboratoire de M. E. Metchnikoff à l'Institut Pasteur)

Les animaux ayant reçu deux injections d'endotoxine bactérienne subissent une **coagulation intravasculaire disséminée** massive avec des caillots sanguins dans les vaisseaux des reins.



GREGORY SHWARTZMAN
(1896–1965) Russian-American

1928


Aussi connu sous le nom de réaction de Schwartzman
(Schwartzman G.. J Exp Med 1928; 48: 247-68).

PHENOMENON OF LOCAL TISSUE REACTIVITY
AND ITS IMMUNOLOGICAL, PATHOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE
by GREGORY SHWARTZMAN, M.D.
Foreword by JULES ROBERT, M.D.
PAUL B. HOEBER, DSc
MEDICAL DEPT. UNIVERSITY OF MICHIGAN, ANN ARBOR, MICHIGAN

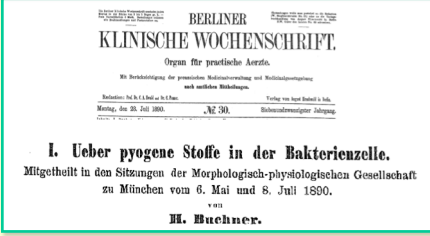


LES ENDOTOXINES


1890 LES BACTÉRIES SONT RESPONSABLES DE LA FORMATION DE PUS




**HANS ERNST
AUGUST BUCHNER**
(1850 – 1902)



1898 LA TOXINE DE COLEY'S : UNE ACTIVITÉ ANTI-TUMORALE



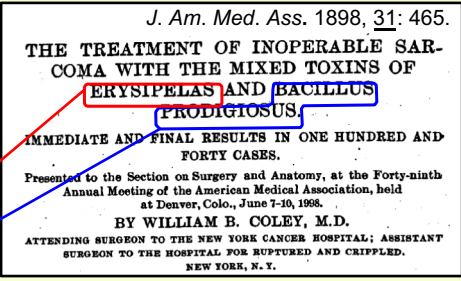
WILLIAM B. COLEY
(1862–1936)




Les propriétés anti-tumorales des toxines bactériennes ont été démontrées par William Coley à New York

S. pyogenes


Serratia marcescens



LES ENDOTOXINES




ALEXANDRE BESREDKA
(Odessa, 1870 – Paris, 1940)




1906


Le premier à obtenir un anticorps contre l'endotoxine




vaccin contre la typhoïde



Immusérum



30 x Doses létales d'endotoxine typhoïde



PROTECTION

Ann Inst Pasteur 20 (1906) 149–154.

De l'anti-endotoxine typhique

ET


des anti-endotoxines, en général.

PAR LE D^r BESREDKA


(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

13

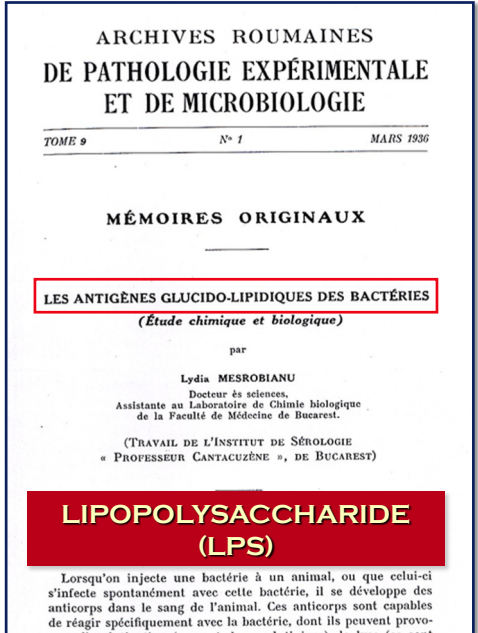
1935 LES ENDOTOXINES



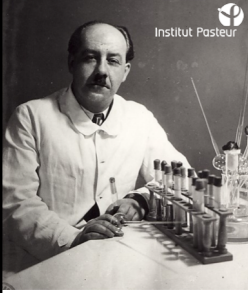
LYDIA MESROBIANU
(1908 – 1978)



ROMANIA, BUCHAREST

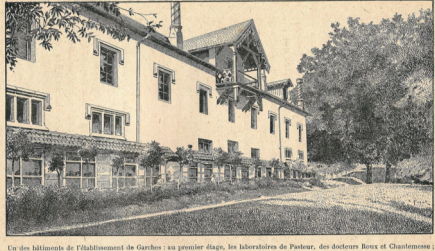


La première caractérisation biochimique de l'endotoxine

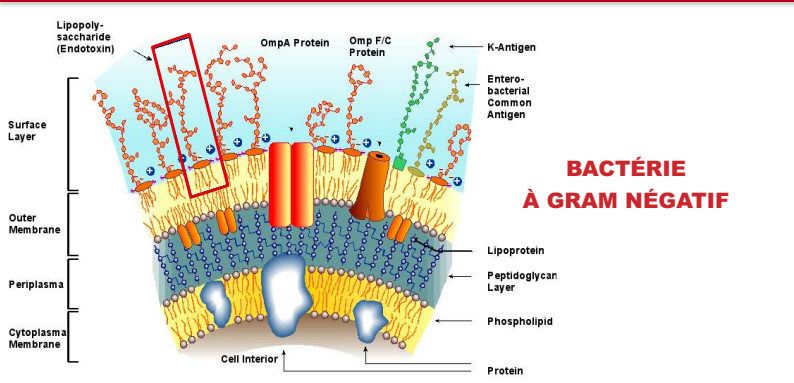


ANDRÉ BOIVIN
(1895-1949)

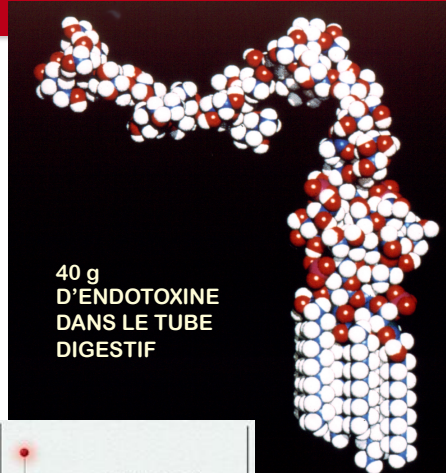
1936 – 1947 : Garches → Institut Pasteur



LES ENDOTOXINES

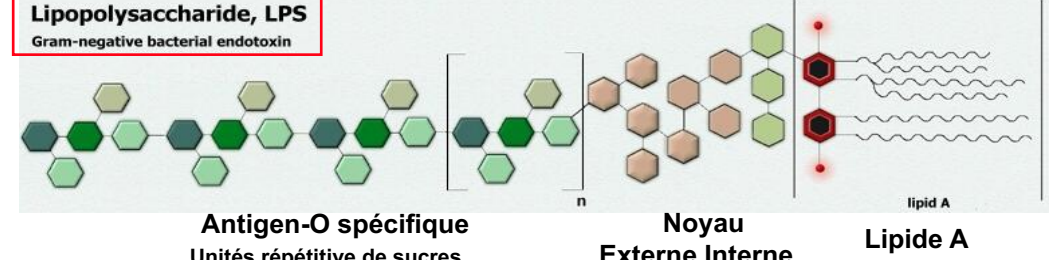


BACTÉRIE À GRAM NÉGATIF



40 g
D'ENDOTOXINE
DANS LE TUBE
DIGESTIF

Lipopolysaccharide, LPS
Gram-negative bacterial endotoxin



Antigène-O spécifique

Unités répétitive de sucres

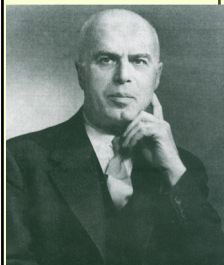
Noyau

Externe Interne

Lipide A

LES ENDOTOXINES

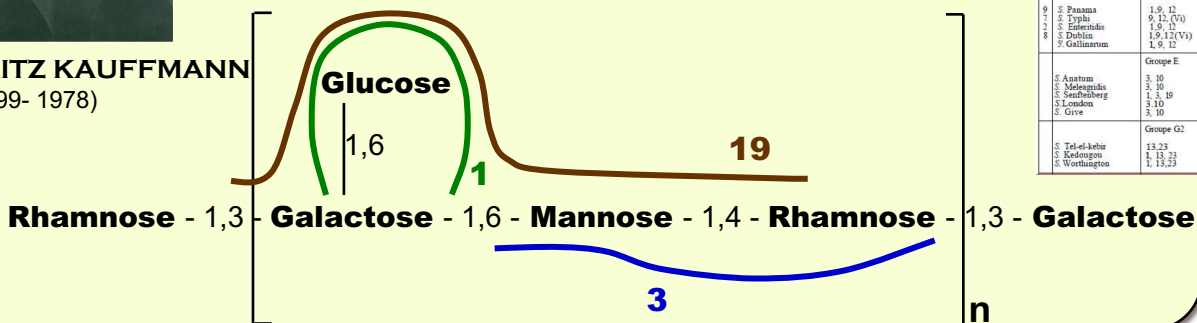
1930 CLASSIFICATION SÉROLOGIQUE DES SALMONELLES



FRITZ KAUFFMANN
(1899- 1978)

LES ANTICORPS CONTRE L'ENDOTOXINE RECONNAISSENT LES ANTIGÈNES-O

Kauffmann a publié le premier schéma antigénique pour les salmonelles en 1930. Ce schéma a été adopté par le Comité des Salmonelles. et publié en 1934, date à laquelle le schéma répertoriait 44 sérotypes.
→ 2610 aujourd'hui



N	Sérovir	Antigène O
	S. Paratyphi A	Groupe A 1, 2, 12
		Groupe B
8	S. Paratyphi B	1, 4, (5), 12
	S. Wien	1, 4, 12, 27
	S. Schwarzengrund	1, 4, 12, 27
	S. Disinburg	1, 4, 12, 27
10	S. Saint-paul	1, 4, 12
	S. Derby	1, 4, (5), 12
15	S. Agona	1, 4, 12
15	S. Typhimurium	1, 4, (5), 12
15	S. Senftenberg	1, 4, 12, 27
11	S. Brandenburg	1, 4, 12
	S. Heidelberg	1, 4, (5), 12
	S. Coerin	4, 5, 12
		Groupe C1
	S. Ohio	6, 7
	S. Jilga	6, 7
	S. Livingstone	6, 7
14	S. Bredeney	6, 7
	S. Montevideo	6, 7
	S. Thompson	6, 7
5	S. Infantis	6, 7
5	S. Virchow	6, 7
		Groupe C2
	S. Manhattan	6, 8
4	S. Newport	6, 8
6	S. Lancfield	6, 8
16	S. Bovismorbificans	6, 8
	S. Hadar	6, 8
		Groupe D
9	S. Panama	1, 9, 12
2	S. Typhi	6, 12, (Vi)
2	S. Paratyphi C	1, 9, 12
8	S. Dublin	1, 9, 12, (Vi)
	S. Gallinarum	1, 9, 12
		Groupe E
	S. Anatum	3, 10
	S. Molegradis	3, 10
	S. Senftenberg	1, 3, 10
	S. London	3, 10
	S. Grive	3, 10
		Groupe G2
	S. Disial-kefir	13, 23
	S. Kedougou	1, 13, 23
	S. Worthington	1, 13, 23

1956 L'ENDOTOXINE EST UN ADJUVANT

J Exp Med. 1956 January 31; 103: 225–246

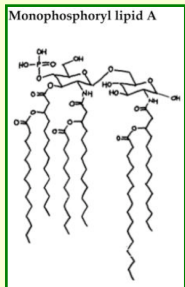
STUDIES ON THE O ANTIGEN OF SALMONELLA TYPHOSA

V. ENHANCEMENT OF ANTIBODY RESPONSE TO PROTEIN ANTIGENS BY THE PURIFIED LIPOPOLYSACCHARIDE*

BY ARTHUR G. JOHNSON,†,§ Ph.D., SIDNEY GAINES,|| Ph.D., AND MAURICE LANDY, Ph.D.

(From the Immunology Division, Army Medical Service Graduate School, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D. C.)

2009 FDA APPROUVE LE MPLA COMME ADJUVANT




Le monophosphoryl lipide A (MPLA) a permis de dissocier les effets délétères et bénéfiques tels que l'adjuvantité.

FDA U.S. Food and Drug Administration
Oct. 16, 2009
FDA approves MPL as a new adjuvant


- Melacine** → Melanoma
- Cervarix** → Human Papilloma Virus
- Fendrix** → Hepatitis B

1965 **L'ENDOTOXINE EST UN MITOGENE**

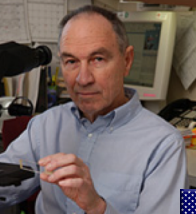


Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965 Apr; 118: 1014-9
EFFECTS OF ENDOTOXINS ON CULTURED LEUKOCYTES
 J.J. OPPENHEIM, S. PERRY.


La réponse des cultures de globules blancs périphériques à diverses endotoxines a été comparée à des cultures témoins non stimulées. *S. typhosa*, *S. enteritidis* et *E. coli* LPS ont été utilisés. Ces endotoxines ont produit une transformation lymphocytaire, une synthèse d'ADN mesurée par l'incorporation de TdR-H3, des mitoses occasionnelles et une survie améliorée des monocytes dans leurs cultures in vitro.

JOOST OPPENHEIM 

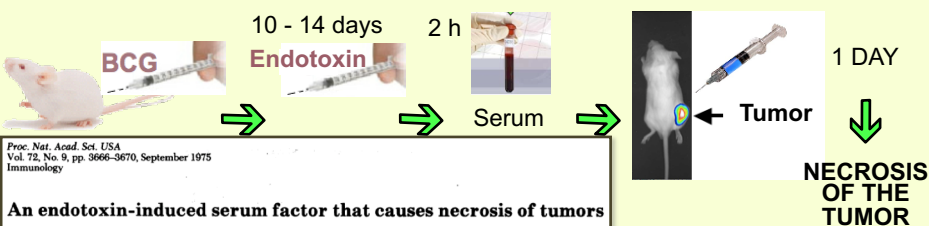
1972 **L'ENDOTOXINE INDUIT LA PRODUCTION D' INTERLEUKINE-1**



J Exp Med. 1972 July 1; 136(1): 128-142
POTENTIATION OF THE T-LYMPHOCYTE RESPONSE TO MITOGENS
 I. THE RESPONDING CELL*
 BY IGAL GERY,† RICHARD K. GERSHON,§ AND BYRON H. WAKSMAN


IGAL GERY 

1975 **L'ENDOTOXINE INDUIT LE TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)**



Proc. Nat. Acad. Sci. USA
 Vol. 72, No. 9, pp. 3666-3670, September 1975
Immunology
An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors
 (activated macrophage)
 E. A. CARSWELL, L. J. OLD, R. L. KASSEL, S. GREEN, N. FIORE, AND B. WILLIAMSON
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, N.Y. 10021

1985 **LE TNF EST À L'ORIGINE DES EFFETS LÉTAUX DE L'ENDOTOXINE**



Science. 1985 Aug 30;229(4716):869-71.
Passive Immunization Against Cachectin/Tumor Necrosis Factor Protects Mice from Lethal Effect of Endotoxin
 B. BEUTLER*
 I. W. MILSARK
 A. C. CERAMI
 Laboratory of Medical Biochemistry
 Rockefeller University,
 1230 York Avenue,
 New York 10021

ANTHONY CERAMI

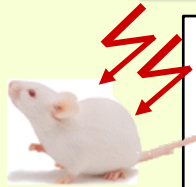
1991**L'ENDOTOXINE INDUIT UNE RADIOPROTECTION**

THOMAS J.
MACVITTIE

The Journal of Experimental Medicine • Volume 173 May 1991 1177-1182

Role of Cytokines (Interleukin 1, Tumor Necrosis Factor, and Transforming Growth Factor β) in Natural and Lipopolysaccharide-enhanced Radioresistance

By R. Neta,* J. J. Oppenheim,† R. D. Schreiber,§ R. Chizzonite, G. D. Ledney,* and T. J. MacVittie*



	Survival
Saline	0 %
LPS	80 %
LPS + anti-IL-1	20 %
LPS + anti-TNF	30 %
LPS + anti-IL-1 + anti-TNF	0 %

1990**LE CD14: UN ELEMENT CLÉ DU RÉCEPTEUR DE L'ENDOTOXINE**

Science. 1990 Sep 21;249(4975):1431-3.

CD14, a Receptor for Complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein

SAMUEL D. WRIGHT,* ROBERT A. RAMOS, PETER S. TOBIAS, RICHARD J. ULEVITCH, JOHN C. MATHISON

**1998****TLR4: L'AUTRE ÉLÉMENT CLÉ DU RÉCEPTEUR**

BRUCE BEUTLER



SCIENCE VOL 282 11 DECEMBER 1998

Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in *Tlr4* Gene

Alexander Poltorak, Xiaolong He,* Irina Smirnova, Mu-Ya Liu,† Christophe Van Huffel,‡ Xin Du, Dale Birdwell, Erica Alejos, Maria Silva, Chris Galanos, Marina Freudenberg, Paola Ricciardi-Castagnoli, Betsy Layton, Bruce Beutler§





LA DIPHTÉRIE



La Diphtérie ...
L'ange étrangleur

1821



PIERRE BRETONNEAU
(1778-1862)
professeur et médecin en chef de
l'hôpital de Tours

Fournit une première
description complète de la
maladie, et indique qu'elle est due à
un agent infectieux.

LA DIPHTÉRIE

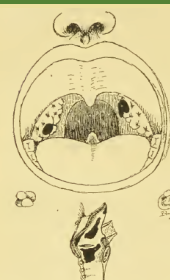
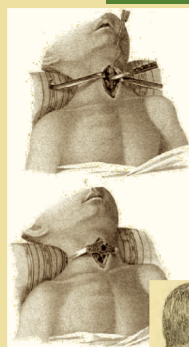


Fig. 10.
Diphthérie moderne de pharynx.




Fig. 11. — Premier temps de l'inspiration.

La Diphtérie ...
L'ange étrangleur


LA DIPHTÉRIE

L'AGENT DE LA DIPHTÉRIE

Corynebacterium




Découverte
1883





EDWIN KLEBS
(1834 - 1913)

Isolement & culture
1884



FRIEDRICH LÖFFLER
(1852 - 1915)



Culture pure de bacilles de Loeffler.
D'après une aquarelle faite
par M. Conover au laboratoire de la diphtérie
à l'Hôpital Trousseau.

La Diphtérie ...
L'ange étrangleur

1888 ANNÉE DÉCEMBRE 1888.

LA DIPHTÉRIE

TOXINE

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DIPHTHÉRIE
PAR E. ROUX ET A. YERSIN.



ÉMILE ROUX

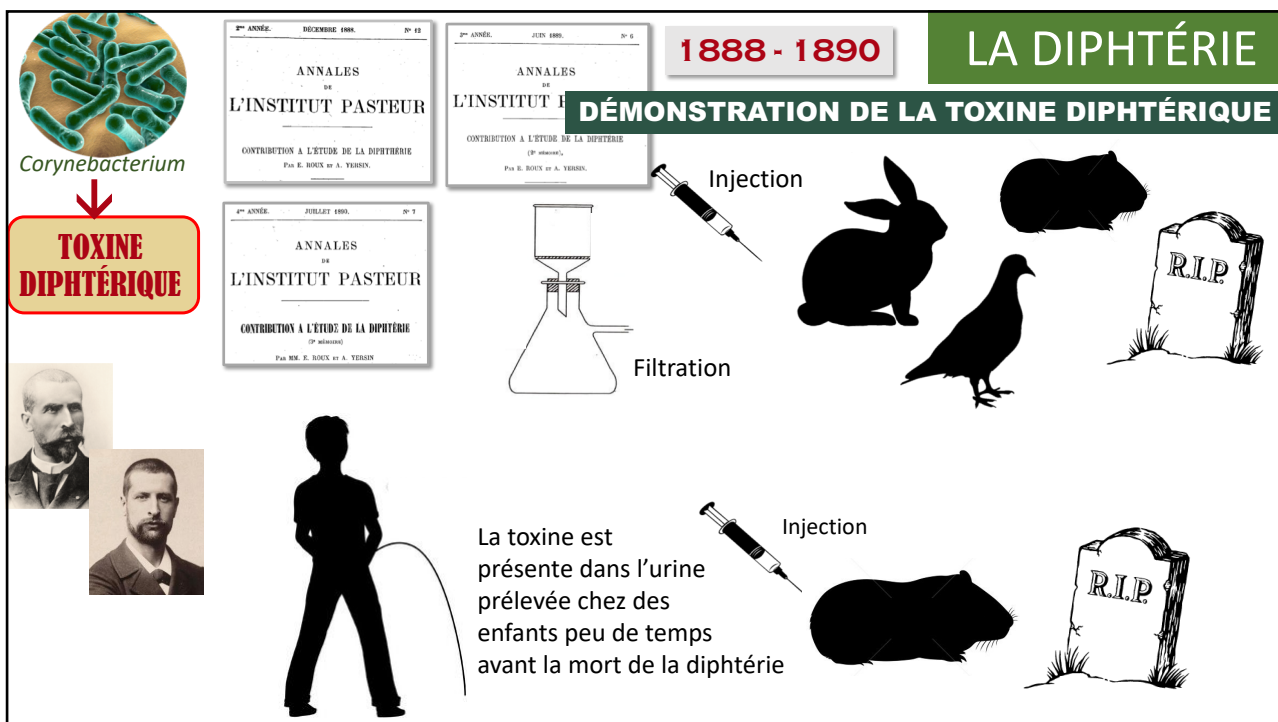
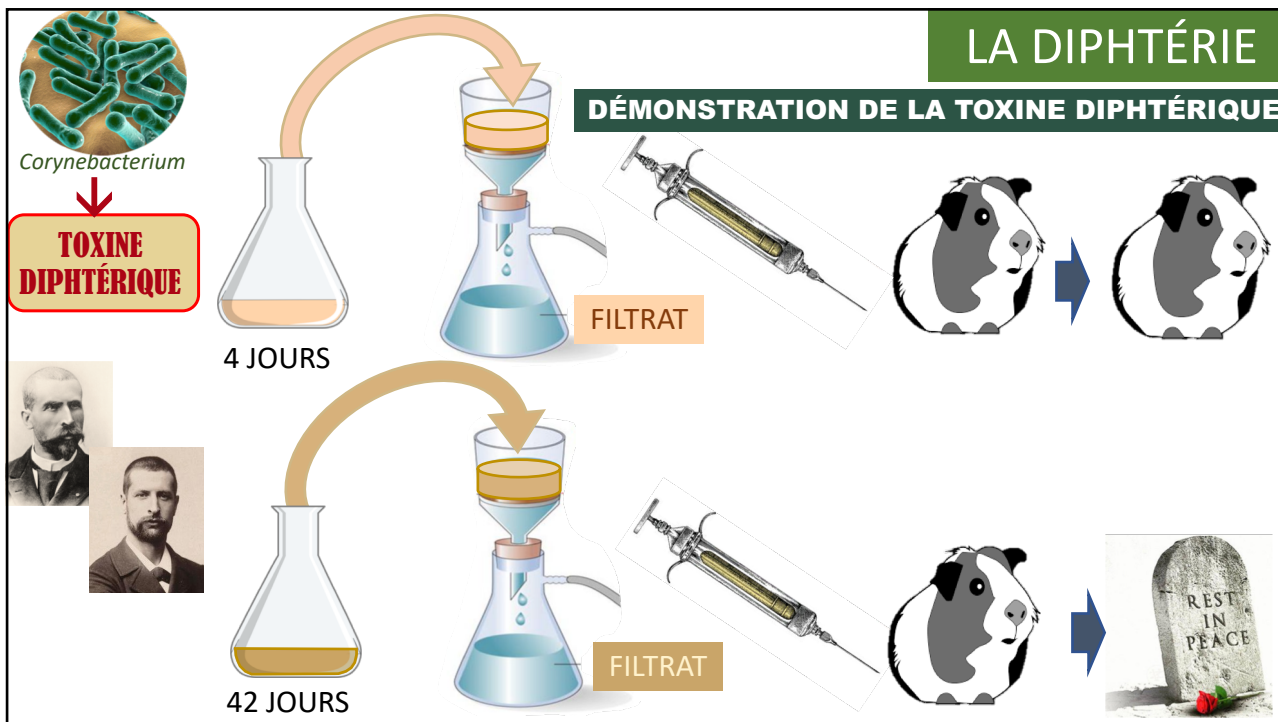


ALEXANDRE YERSIN



**TOXINE
DIPHTÉRIQUE**

Culture pure de bacilles de Loeffler.
D'après une aquarelle faite
par M. Conover au laboratoire de la diphtérie
à l'Hôpital Trousseau.



Soldat blessé à Waterloo
Sir Charles Bell (1809)

LE TÉTANOS




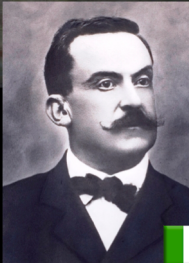

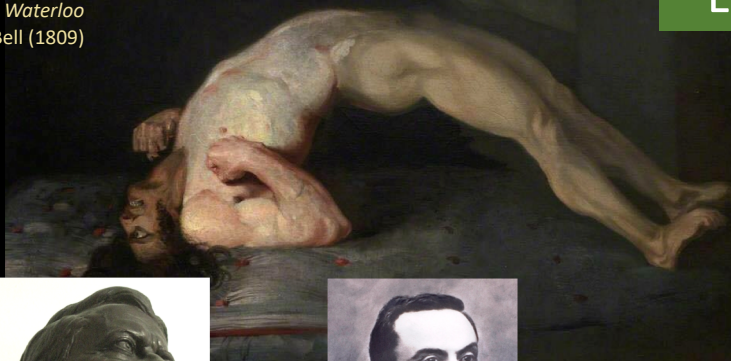
Première description complète

ARÉTÉE DE CAPPADOCE
(1^{er} siècle a.p. J.C)

Soldat blessé à Waterloo
Sir Charles Bell (1809)

LE TÉTANOS

1884



ANTONIO CARLE
(1854 – 1927)
chirurgien et pathologiste
(Turin)

GIORGIO RATTONE
(1857 – 1929)
Médecin et homme politique
(Parme)

LE TÉTANOS

Soldat blessé à Waterloo
Sir Charles Bell (1809)



Plectridium (Clostridium) tetani





1884
Observe la bactérie dans le sol

ARTHUR NICOLAIER
(1862 – 1942)
Médecin, Göttingen & Berlin



1889
Isole et cultive la bactérie

SHIBASABURO KITASATO
(1853 – 1931)
Médecin & bactériologiste



1890
Identifie la


TOXINE

KNUD FABER
(1862 – 1956)
Médecin, Prof. Univ. Copenhague


LE TÉTANOS

TOXINE TÉTANIQUE

1897



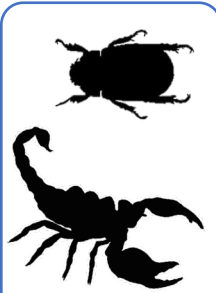
ELIE METCHNIKOFF
(1845-1916)



41^{me} ANNÉE - NOVEMBRE 1897 - N° 10.

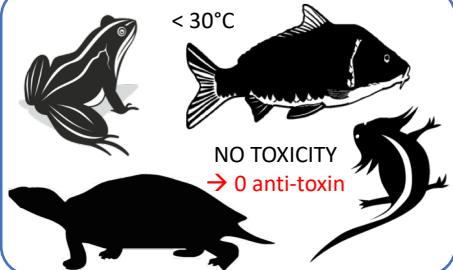
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

RECHERCHES SUR L'INFLUENCE DE L'ORGANISME SUR LES TOXINES
PAR ÉLIE METCHNIKOFF

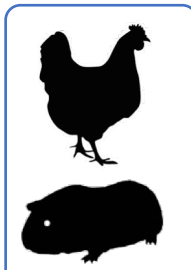



NO TOXICITY
→ 0 anti-toxin

< 30°C



NO TOXICITY
→ 0 anti-toxin





32°C – 37°C

→ anti-toxin ✓

1896

10^{me} ANNÉE MAI 1896 N° 5.

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

TOXINE ET ANTITOXINE CHOLÉRIQUE

PAR MM. EL. METCHNIKOFF, E. ROUX ET TAURELLI-SALIMBENI

TOXINE CHOLÉRIQUE

ELIE METCHNIKOFF
(1845-1916)

Sachet fermé contenant des vibrions vivants

Sachet fermé contenant des vibrions morts

Sachet fermé contenant du milieu de culture

i.p.

i.p.

i.p.

+++

Sensibilité

++

±

0

1896

10^{me} ANNÉE MAI 1896 N° 5.

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

TOXINE ET ANTITOXINE CHOLÉRIQUE

PAR MM. EL. METCHNIKOFF, E. ROUX ET TAURELLI-SALIMBENI

TOXINE CHOLÉRIQUE

ELIE METCHNIKOFF
(1845-1916)

Sachet fermé contenant des vibrions vivants

1x dose létale

16x dose létale

i.p.

→ Survivants

TOXICITÉ

LEUCOCYTES CIBLE

1963

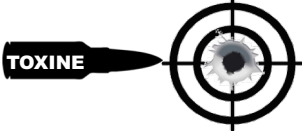
THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE VOL. 118

MOTION PICTURE STUDY OF THE TOXIC ACTION OF STREPTOLYSINS ON LEUCOCYTES*

By JAMES G. HIRSCH, M.D., ALAN W. BERNHEIMER, Ph.D., AND GERALD WEISSMANN,† M.D.


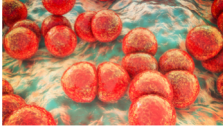

J.G. HIRSCH (1922 – 1987) G. WEISSMANN (1930 -)

TOXINE

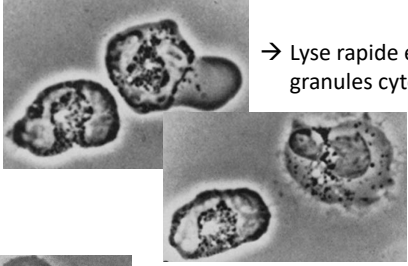


Streptolysine O

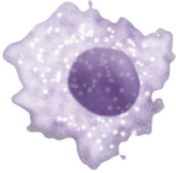
Streptolysine S

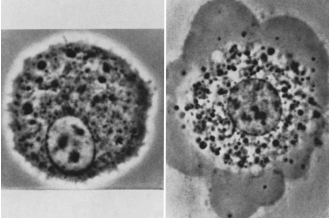
Neutrophil



→ Lyse rapide et étendue des granules cytoplasmiques



Macrophage



→ Lyse des granules cytoplasmiques suivie d'altérations du cytoplasme et de la membrane

TOXICITÉ

LEUCOCYTES CIBLE

1965

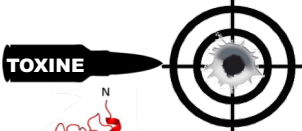
American Journal of Pathology 1965, 47: 419-433

ELECTRON MICROSCOPE STUDY OF THE DEGRANULATION OF POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTES FOLLOWING TREATMENT WITH STREPTOLYSIN

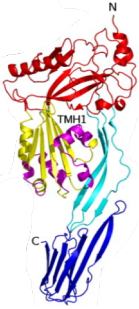


DOROTHEA ZUCKER-FRANKLIN, M.D.

DOROTHEA ZUCKER-FRANKLIN (1929 – 2015)

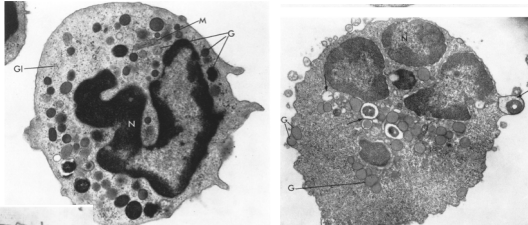
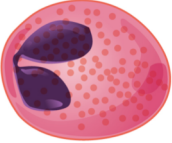
TOXINE



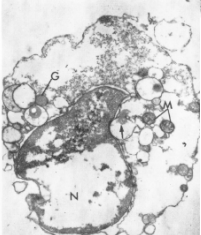
Streptolysin O

Neutrophil

Eosinophil



→ Rupture de la membrane cellulaire
→ Lyse osmotique

TOXICITÉ

LEUCOCYTES CIBLE

1966

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Oct., 1966
Copyright © 1966 American Society for Microbiology

Vol. 92, No. 4
Printed in U.S.A.

Cytotoxic Effects In Vitro of Highly Purified Streptolysin O on Mouse Macrophages Cultured in a Serum-Free Medium

ROBERT M. FAUVE,¹ JOSEPH E. ALOUF,^{2,3} ALBERT DELAUNAY,¹ AND MARCEL RAYNAUD²
Institut Pasteur, Garches (Hauts de Seine), France

ROBERT FAUVE
(1930-1995)
Institut Pasteur

Streptolysin O

Macrophage

→ Dommages cellulaires importants et mort

TOXICITÉ

2004

Lysteriolysin O from *Listeria monocytogenes* induces apoptosis of T-lymphocytes

Carrero et al. *J. Immunol.* 2004, 172, 4866


Lysteriolysin O

Lymphocytes T

	T-cell line (4 day culture)	T-cell line + 250 ng/ml LLO (4 day culture)
7-AAD (DNA Staining)	66%	6%
Annexin-V PE	17%	32%
Apoptotic (7-AAD ⁺ Annexin-V ⁺)	17%	62%

FIÈVRE

1960




JEM The Journal of Experimental Medicine 1960, February, 111 (2): 255-284

HOST-PARASITE FACTORS IN GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS*

PYROGENIC AND OTHER EFFECTS OF IMMUNOLOGIC DISTINCT EXOTOXINS RELATED TO SCARLET FEVER TOXINS


By DENNIS W. WATSON, Ph.D.
(From the Department of Bacteriology and Immunology, University of Minnesota, Minneapolis)

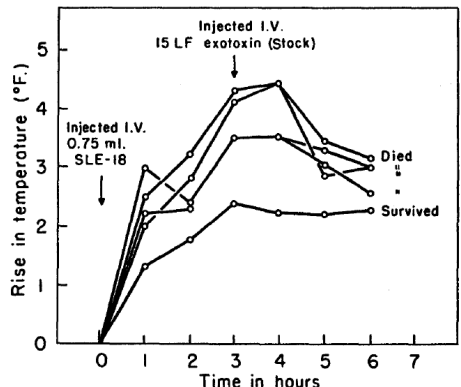


D.W. WATSON

TOXINE ÉRYTHROGÈNE

- TOXINE DE LA SCARLATINE
- EXOTOXINE PYROGÉNIQUE STREPTOCOCCIQUE





Rise in temperature (°F.) vs **Time in hours**

Annotations:
 - 0.75 ml. SLE-18 (at 0.5h)
 - 15 LF exotoxin (Stock) (at 3h)
 - 15 LF exotoxin (Stock) (at 4h)
 - Died (at 6h)
 - Survived (at 6h)

TOXICITÉ

1970



JEM The Journal of Experimental Medicine 1970, 131, 611-622

A PURIFIED GROUP A STREPTOCOCCAL PYROGENIC EXOTOXIN

PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES INCLUDING THE ENHANCEMENT OF SUSCEPTIBILITY TO ENDOTOXIN LETHAL SHOCK*

By YOON BERM KIM, ‡ M.D., AND DENNIS W. WATSON, Ph.D.
(From the Department of Microbiology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455)

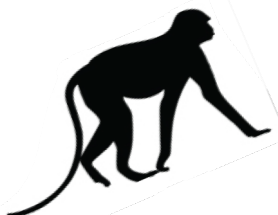


D.W. WATSON

TOXINE ÉRYTHROGÈNE

- TOXINE DE LA SCARLATINE
- EXOTOXINE PYROGÉNIQUE STREPTOCOCCIQUE

SYNERGIE AVEC L'ENDOTOXINE

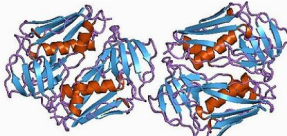


Exotoxin (NY-5) given intravenously	Endotoxin (ST0901) 3 hr after exotoxin injection given intravenously	Dead/total
µg/monkey	µg/monkey	
2000	None	0/3
None	8000	0/5
500	2000	7/7*

* All died within 24 hr.

FIÈVRE


1984



J Clin Invest. 1984 May;73(5):1312-20

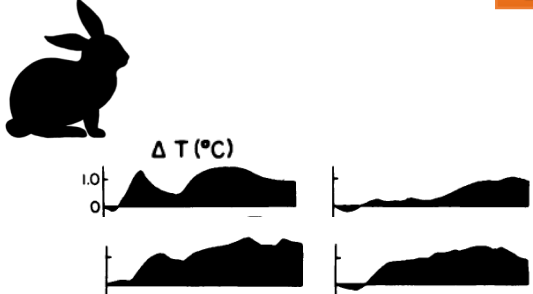
Induction of Human Interleukin-1 by a Product of *Staphylococcus aureus* Associated with Toxic Shock Syndrome

Takashi Ikejima, Charles A. Dinarello, D. Michael Gill, and Sheldon M. Wolff

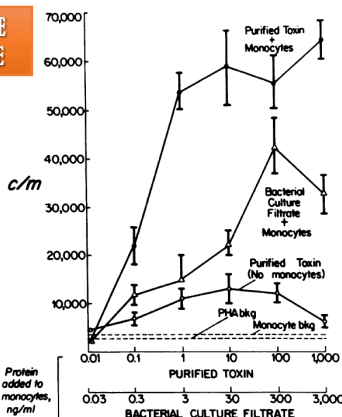



SHELDON M. WOLFF
(1930 – 1994)

TOXIC SHOCK SYNDROME TOXIN-1



PYROGÈNE ENDOGÈNE





Production d'interleukine-1 par les monocytes humains

MITOGÉNÉCITÉ

1964


1964; 52: 1151–1157. **PNAS**
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America


THE ACTION OF STREPTOLYSIN S ON PERIPHERAL LYMPHOCYTES OF NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER*

By K. HIRSCHHORN, R. R. SCHREIBMAN, S. VERBO, AND R. H. GRUSKIN

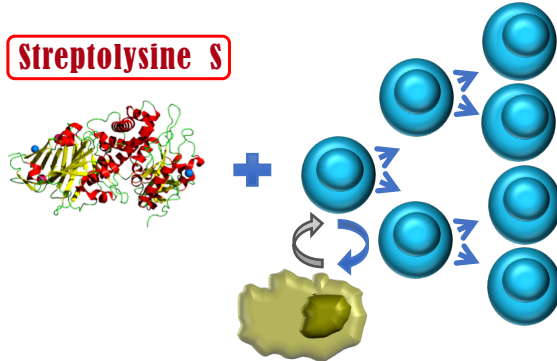
DEPARTMENT OF MEDICINE, NEW YORK UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, AND THE III AND IV (NYU) MEDICAL DIVISIONS, BELLEVUE HOSPITAL, NEW YORK

Communicated by Theodore T. Puck, September 29, 1964





Streptolysine S



MITOGÉNICTÉ

1971

[Japan. J. Exp. Med.]
[Vol. 41, 5, p. 431-442, 1971]

Lymphocyte Stimulation with Streptolysin O Preparations
I. Purification of Streptolysin O and the Existence of Two Stimulants for Rabbit Lymphocytes Cultured *in vitro*

Yoshiaki ABE
Department of Pathology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1, Shiroganedai, Minatoku, Tokyo

Streptolysine O

MITOGÉNICTÉ

1973

EXPERIENTIA 29/6
15. 6. 1973

Lymphocyte-Stimulating Activity of Scarlet Fever Toxin
VĚRA HŘÍBALOVÁ and M. POSPÍŠIL
Department of Epidemiology and Microbiology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Srobarova 48, Praha 10 (Czechoslovakia); and Department of Immunology, Institute of Microbiology, Czechoslovak Academy of Sciences Budejovicka 1083, Praha 4 (Czechoslovakia),

Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)
1973, 124 C, 383-390

MITOGENIC ACTIVITY OF PURIFIED STREPTOCOCCAL ERYTHROGENIC TOXIN ON LYMPHOCYTES
by C. Nauciel
Institut de Bactériologie, Virologie et Immunologie générale, 3, rue Koeberlé, 67000-Strasbourg (France)

TOXINE ÉRYTHROGÈNE
→ **TOXINE DE LA SCARLATINE**
→ **EXOTOXINE PYROGÈNIQUE STREPTOCOCCIQUE**

SUPERANTIGÈNE



1989-90

Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Volume LIV © 1989

Consequences of Self and Foreign Superantigen Interaction with Specific V_β Elements of the Murine $TCR\alpha\beta$

J.W. KAPPLER,^{†‡} A. PULLEN,^{*} J. CALLAHAN,[§] Y. CHOI,^{*} A. HERMAN,^{*}
J. WHITE,^{*} W. POTTS,^{||} E. WAKELAND,^{||} AND P. MARRACK^{*†‡§}

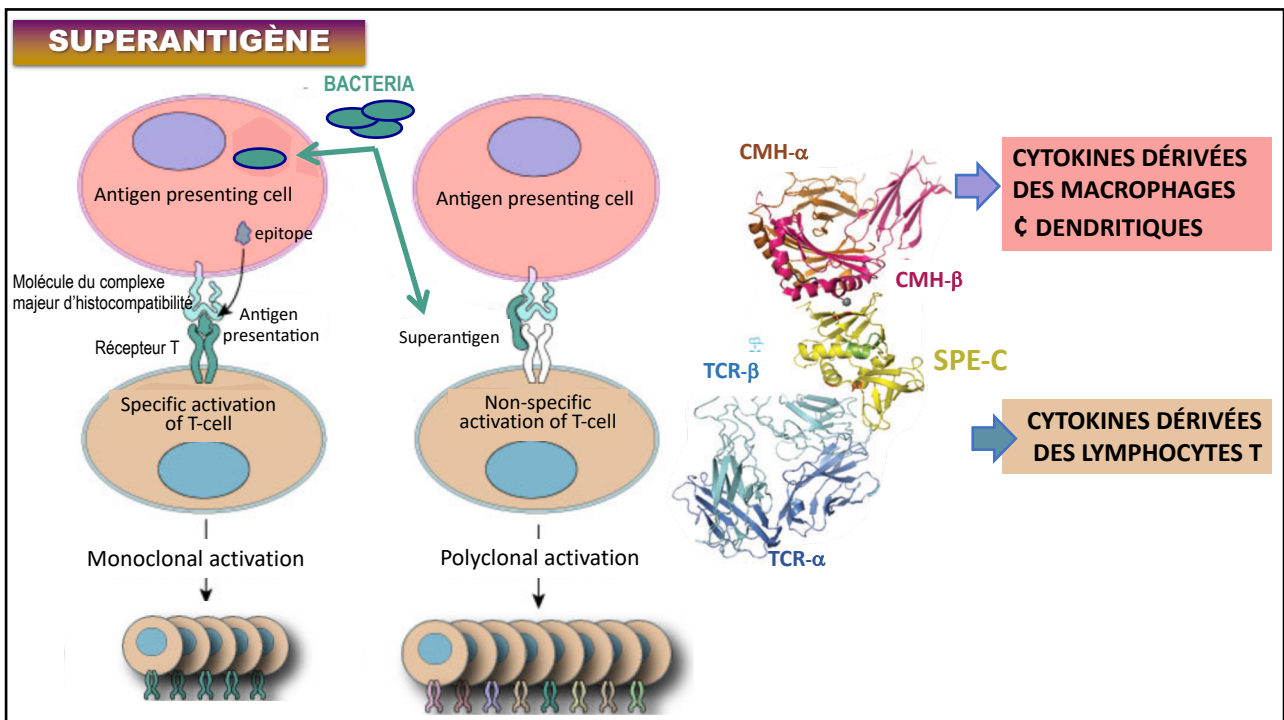
Staphylococcique
SEA, SEE, SEB, SEC, TSST

Science. 1990 May 11;248(4956):705-11.

The Staphylococcal Enterotoxins and Their Relatives


PHILIPPA MARRACK AND JOHN KAPPLER





INDUCTION DE CYTOKINES

ENTEROTOXINES STAPHYLOCOCCIQUES




1981

Antibody to staphylococcal enterotoxin A-induced human immune interferon (IFN gamma).


M P Langford, D A Weigent, J A Georgiades, H M Johnson and G J Stanton

J Immunol 1981; 126:1620-1623; ;


#1




SEB




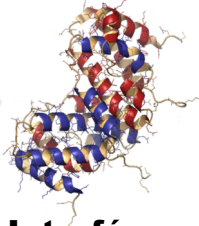
SEE




C








Interféron- γ



SEA



SED

Cellules mononucléées du sang

SUPERANTIGÈNE



Institut Pasteur





BACTERIA

Gram-positive




EXOTOXINS

Int. J. Med. Microbiol. 292, 429–440 (2003)
© Urban & Fischer Verlag
<http://www.urbanfischer.de/journals/ijmm>

Mini-Review

Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects

Joseph E. Alouf, Heide Müller-Alouf




INDUCTION DE CYTOKINES

EXOTOXINE PYROGÉNIQUE STREPTOCOCCIQUE A

#2


1982

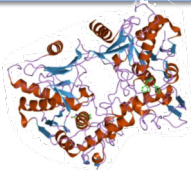
Immunology Letters, 1982, 5, 323-326

INDUCTION OF INTERFERON BY *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EXTRACELLULAR PRODUCTS


J.-M. CAVAILLON***, Y. RIVIERE**, J. SVAB**, L. MONTAGNIER** and J. E. ALOUF*

* Unité des Antigènes Bactériens (ERA CNRS no. 794), and ** Unité d'Oncologie Virale (ER CNRS no. 147), Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75015 Paris, France

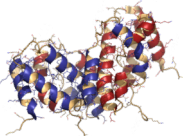




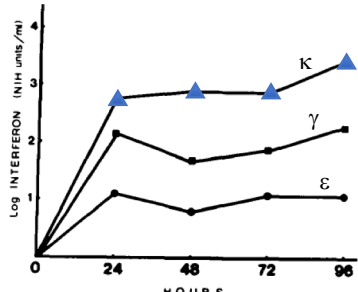
Exotoxine pyrogénique streptococcique A
(Streptococcal pyrogenic exotoxin A)



Splénocytes murins




Gamma-Interferon



Hours	K	γ	ε
0	0	0	0
24	~2.8	~2.1	~1.1
48	~2.9	~1.7	~0.8
72	~2.9	~1.8	~0.9
96	~3.4	~2.2	~0.9

INDUCTION DE CYTOKINES

EXOTOXINE PYROGÉNIQUE STREPTOCOCCIQUE A

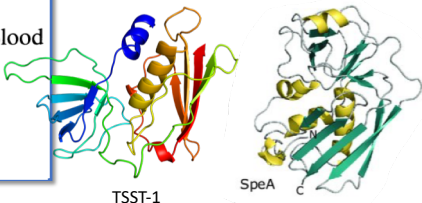


PBMC

INFECTION AND IMMUNITY, Nov. 1994, p. 4915-4921

Comparative Study of Cytokine Release by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Stimulated with *Streptococcus pyogenes* Superantigenic Erythrotoxic Toxins, Heat-Killed Streptococci, and Lipopolysaccharide

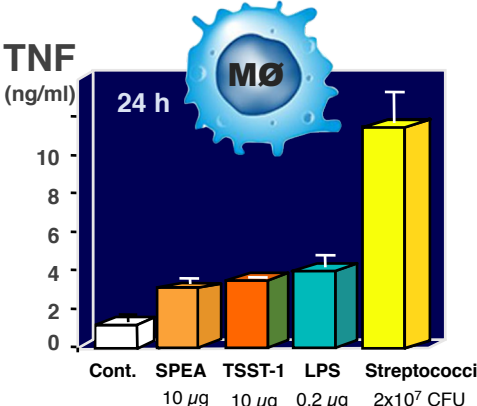
HEIDE MÜLLER-ALOUF,^{1,2*} JOSEPH E. ALOUF,¹ DIETER GERLACH,³ JORG-HERMANN OZEGOWSKI,³ CATHERINE FITTING,² AND J.-M. CAVAILLON²



TSST-1 SpeA

TNF
(ng/ml)

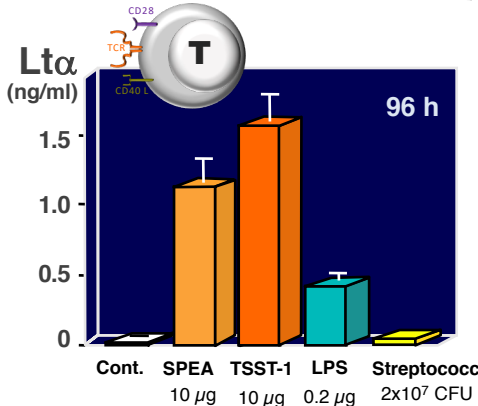
24 h



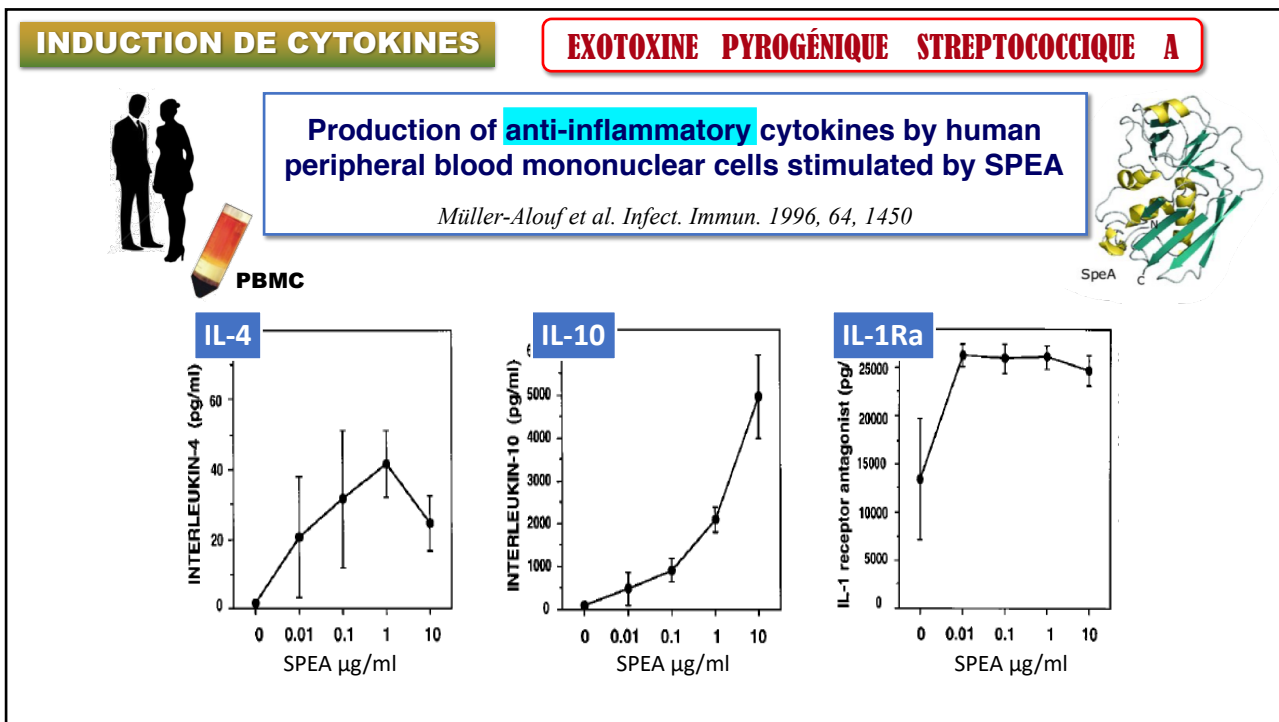
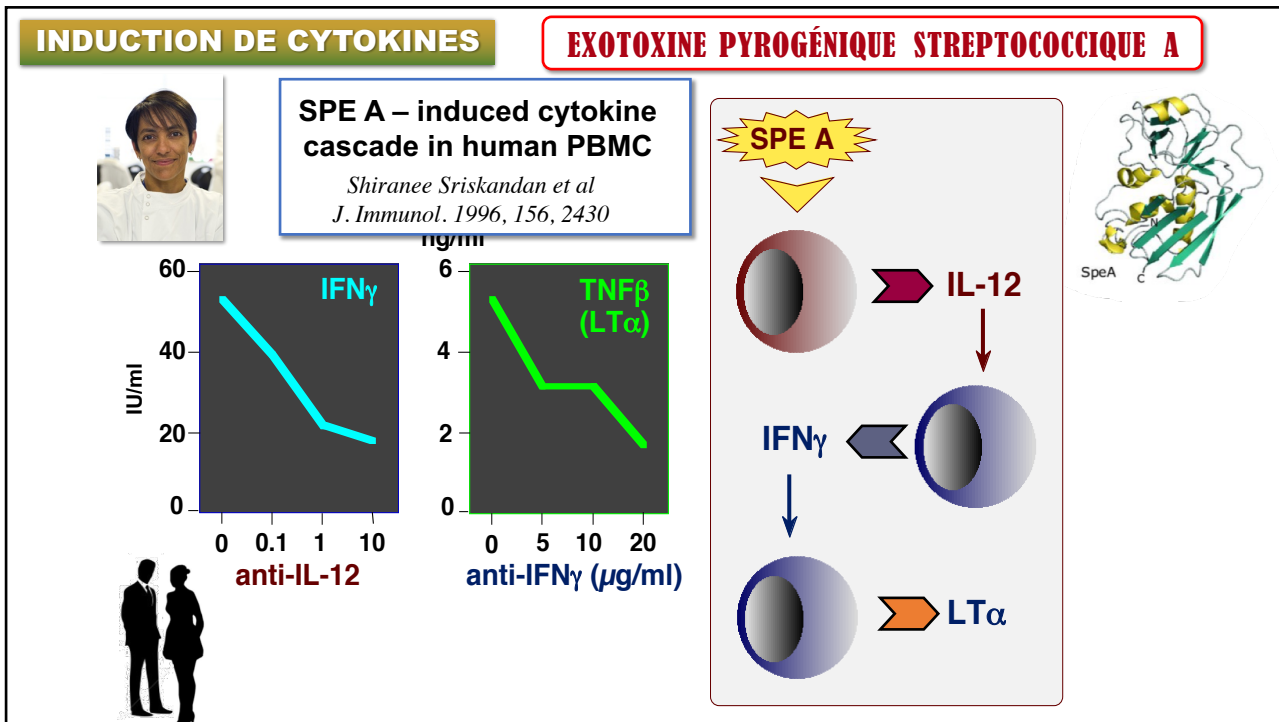
Cont. SPEA 10 µg TSST-1 10 µg LPS 0.2 µg Streptococci 2x10⁷ CFU

Ltα
(ng/ml)

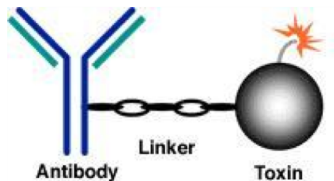
96 h



Cont. SPEA 10 µg TSST-1 10 µg LPS 0.2 µg Streptococci 2x10⁷ CFU



IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCER



Science 1970 Jul 3;169(3940):68-70.

Selective Destruction of Target Cells by Diphtheria Toxin Conjugated to Antibody Directed against Antigens on the Cells

FREDERICK L. MOOLTEN
SIDNEY R. COOPERBAND

Departments of Microbiology and Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02118

1970

IMMUNOTOXINES

ANNALS of THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1976, 277, 690-699

IMMUNOTHERAPY OF EXPERIMENTAL ANIMAL TUMORS WITH ANTITUMOR ANTIBODIES CONJUGATED TO DIPHTHERIA TOXIN OR RICIN *

F. Moolten, S. Zajdel, and S. Cooperband

1976

1981

Nature Vol. 290 12 March 1981

Immunotoxins: hybrid molecules of monoclonal antibodies and a toxin subunit specifically kill tumour cells

Hildur E. Blythman, Pierre Casellas, Olivier Gros, Pierre Gros, Franz K. Jansen, Francis Paolucci, Bernard Pau & Hubert Vidal

2017

Tumor Biology

Tumor Biology February 2017: 1-11

Immunotoxin: A new tool for cancer therapy

Hossein Allahyari¹, Sahar Heidari¹, Mehdi Ghamgosha¹, Parvaneh Saffarian² and Jafar Amani³

IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCER


Protein Engineering vol.1 no.6 pp.493-498, 1987

Diphtheria toxin receptor binding domain substitution with interleukin-2: genetic construction and properties of a diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion protein

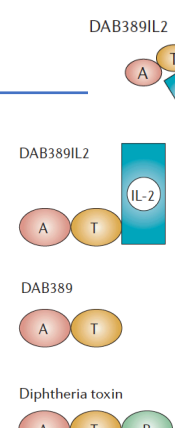
D.P.Williams^{1,2}, K.Parker³, P.Bacha³, W.Bishai¹, M.Borowski^{1*}, F.Genbauffe^{1,3}, T.B.Strom⁵ and J.R.Murphy¹

1987


IMMUNOTOXINES



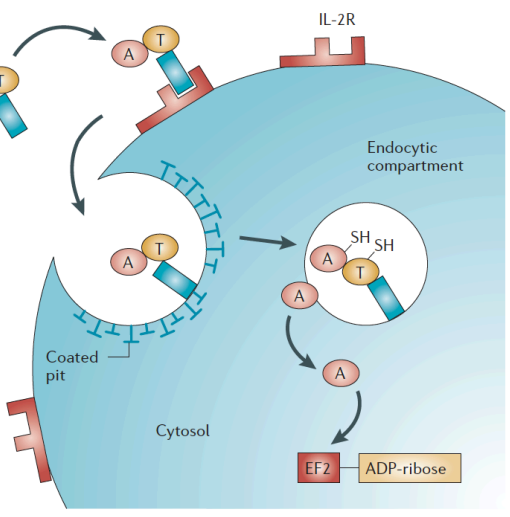
Enzyme active and translocating domains of diphtheria toxin



Denileukin diftitox
(FDA Approved 1999)



Patients with late stage cutaneous T cell lymphoma



Pastan et al. NATURE REVIEWS | CANCER VOLUME 6 | JULY 2006 | 559

33

IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCER



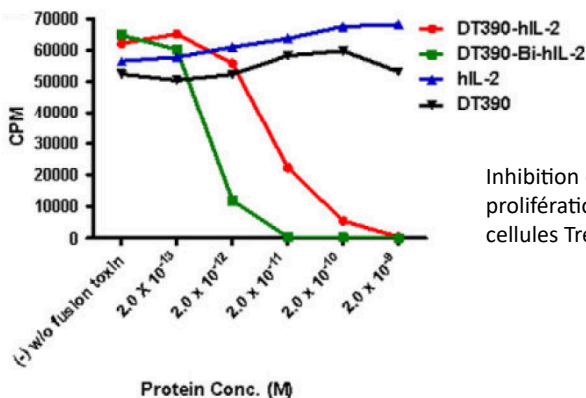
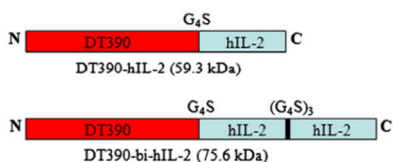
Journal of Immunological Methods 405 (2014) 57–66



IMMUNOTOXINES

Diphtheria toxin-based bivalent human IL-2 fusion toxin with improved efficacy for targeting human CD25⁺ cells

Jaclyn Stromp Peraino^{a,b}, Huiping Zhang^{a,b}, Priyani V. Rajasekera^{a,b}, Min Wei^a, Joren C. Madsen^a, David H. Sachs^{a,b}, Christene A. Huang^{a,b}, Zhirui Wang^{a,b,*}



Inhibition de la prolifération de cellules Treg (CD25⁺)

UNE BASE POUR LA SÉLECTION DES IgE AU COURS DE L'ÉVOLUTION

199

VOLUME 66, No. 1 THE QUARTERLY REVIEW OF BIOLOGY MARCH 1991

**THE FUNCTION OF ALLERGY:
IMMUNOLOGICAL DEFENSE AGAINST TOXINS**

MARGIE PROFET
Division of Biochemistry & Molecular Biology,
Barker Hall, University of California,
Berkeley, California 94720 USA



Immunité contre les substances toxiques présentes dans l'environnement



Allergy International 65 (2016) 3–15



Invited review article

Mast cells and IgE in defense against venoms: Possible “good side” of allergy?[☆]

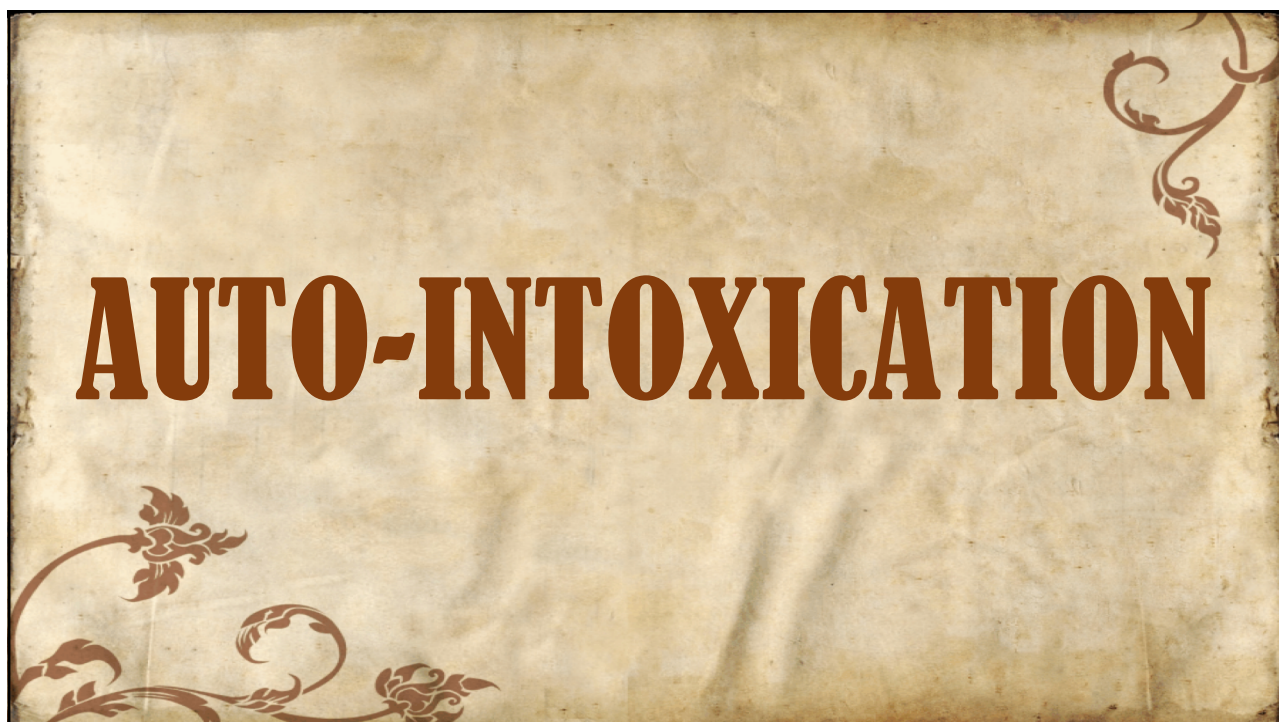
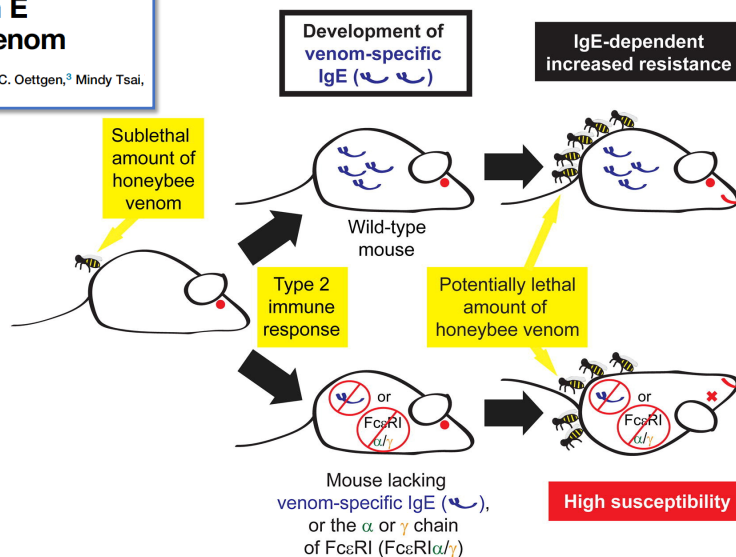
Stephen J. Galli^{a,b,*}, Philipp Starkl^{c,d}, Thomas Marichal^e, Mindy Tsai^a

UNE BASE POUR LA SÉLECTION DES IgE AU COURS DE L'ÉVOLUTION

Immunity Article 39, 963–975, November 14, 2013


A Beneficial Role for Immunoglobulin E in Host Defense against Honeybee Venom

Thomas Marichal,^{1,5} Philipp Starkl,^{1,5} Laurent L. Reber,¹ Janet Kalesnikoff,¹ Hans C. Oettgen,³ Mindy Tsai, Martin Metz,^{1,4,*} and Stephen J. Galli^{1,2,*}





INFLUENCE DU MICROBIOTE DIGESTIF SUR LA SANTÉ ET SUR LES MALADIES MENTALES




1869

Commensalisme

Le commensalisme est, de façon schématique, une association biologique entre deux espèces où l'une des espèces, le commensal, obtient un bénéfice, alors que l'autre, l'hôte, n'obtient aucun avantage, ni désavantage.

PIERRE-JOSEPH VAN BENEDEN
(1809 - 1894)
Paléontologue et zoologiste (Univ. Louvain)




Mutualisme

Les deux partenaires tirent bénéfice de l'association.







1899

Le Professeur CHARRIN

ALBERT CHARRIN
(1856-1907)

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE DES AIDE-MÉMOIRE
PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION
DE M. LÉAUTÉ, MEMBRE DE L'INSTITUT.

LES
POISONS DE L'ORGANISME

POISONS DU TUBE DIGESTIF


PAR
A. CHARRIN

Professeur agrégé. — Médecin des Hôpitaux.
Directeur adjoint du Laboratoire de Pathologie Générale
Assistant près la Chaire de Médecine du Collège de France
Membre de la Société de Biologie

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR, | GAUTHIER-VILLARS ET FILS,
LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE | IMPRIMEURS-ÉDITEURS
Boulevard Saint-Germain, 120 | Quai des Grands-Augustins, 55
(Tous droits réservés)

TOXINES BACTÉRIENNES





1902

JULIUS STRASBURGER
(1871-1934)

Professeur de médecine interne à l'Université de
Frankfort-sur-le-Main.

ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDICIN.

1902, Vol. XLVIII, pp.413-444

Aus der medizinischen Klinik in Bonn (Director: Geh.-Rath Professor
Dr. Fr. Schultze).

Untersuchungen über die Bakterienmenge in
menschlichen Fäces.

Von
Dr. Julius Strasburger,
Privatdocent, Assistenzarzt an der medizinischen Poliklinik.

th.

Bakterien, die er be-
organismen an der
le diesen letzteren
gekehrten Weg ein-
ihre Anzahl be-
Klein vergleichen
Koth durch Baet.
wesentlichen Fehler,
nung seines Volu-
dessen Länge und
Durchmesser im Mittel 2,0 und 0,5 μ betragen¹⁾. Unter Zugrunde-
legung des spezifischen Gewichtes von 1,054²⁾ findet man für ein Milli-
gramm frisch 2 410 000 000 Bakterien. Nehme ich den Gehalt an
Trockensubstanz in Uebereinstimmung mit Klein³⁾ zu 15 pCt. an, so
ergeben sich trockene Bakterien auf 1 mg 16 000 000 000. Bei einer
täglichen Ausscheidung von 8 g trockenen Bakterien berechnet sich somit,
dass die Fäces eines erwachsenen Menschen normalerweise
täglich **128 000 000 000 000**. d. h. 128 Billionen Bakterien ent-
halten.

Klein, dessen Zahl bereits alle früheren Angaben erheblich über-
trifft, fand nur 8,8 Billionen⁴⁾, das ist der 14,5. Theil von meiner Zahl.

1903

LES ANNALES

POLITIQUES ET LITTÉRAIRES

MOUVEMENT SCIENTIFIQUE

ÉLIE METCHNIKOFF (1)

Je l'ai vu ces jours derniers, le chimpanzé de l'Institut Pasteur, celui de MM. Roux et Metchnikoff, dont on a beaucoup parlé, est très simple d'allure, sans façon, beau ni laid, et ne se doute guère, en apparence du moins, des espérances qu'il naître dans le monde médical. Il se gaillardement la petite blessure dont on a gratifié et ne se plaint pas encore des conséquences. Il a été inoculé d'un virus qui fait, dans le monde, des milliers de victimes et dont MM. Roux et Metchnikoff voudraient bien débarrasser l'humanité. On a songé, naturellement, à la sérothérapie, à un sérum préventif et curatif. Mais, pour obtenir un sérum de cette nature, il faut un animal susceptible de contracter la maladie. Pour la diphtérie et d'autres affections, on utilise le sérum du cheval. Ici, par mauvaise

certaines affections contagieuses, en dépit de leurs efforts. Les phagocytes, par exemple, sont impuissants contre le bacille de la tuberculose.

La découverte du savant russe a considérablement élargi l'horizon. On a pu suivre le travail interne des phagocytes et jeter quelque lumière sur des faits obscurs. On

Il y a encore d'autres causes de dégénérescence sénile. Il y a la forme intestinale. L'intestin nourrit 128,000,000,000 bactéries d'espèces diverses. Il y en a d'utiles, mais il y en a beaucoup de nuisibles. Il faudrait, vieux? Ne pourrions-nous allonger notre existence?

Comment devenons-nous vieux? Les phagocytes, ici encore, exercent une influence. Mais il faut savoir qu'il y a deux sortes de phagocytes: des petits très mobiles — les gendarmes — désignés sous le nom de *microphages*, les autres grands, tantôt mobiles, tantôt fixes: ce sont les *macrophages*. Les premiers nous débarrassent des microbes: les seconds interviennent pour nous

2016

Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans

Sender et al. Cell 2016, 164, 337

Bacterial cells (B)
dominated by colon bacteria (bact)

Human cells (H)
dominated by red blood cells (RBC)

1972 estimate (Luckey, Am. J. Clin. Nutr.)

used all gastrointestinal (GI) tract volume

$$\frac{B}{H} = \frac{(V_{GI} \sim 1L) \times (n_{bact} \sim 10^{14} \text{ cells/L})}{\sim 10^{13}} \sim 10$$

no primary reference

2015 estimate (Current study)

$$\frac{B}{H} = \frac{(V_{colon} \approx 0.4L) \times (n_{bact} \approx 10^{14} \text{ cells/L})}{(V_{blood} \approx 5L) \times (n_{RBC} \approx 5 \times 10^{12} \text{ cells/L})} \approx 1$$

1902 → 1.28 × 10¹⁴

1972 → 1 × 10¹⁴

2016 → 4 × 10¹³



ÉLIE METCHNIKOFF
(1845-1916)



LE DOCTEUR METCHNIKOFF
Régisseur de chiens
Dessin de A. Bar

1903 ANNÉE MARS 1903. N° 3

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

**Sur la flore microbienne thermophile
DU CANAL INTESTINAL DE L'HOMME.**

PAR M^{lle} TSIKLINSKY
Moscou, Institut bactériologique de l'Université.

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

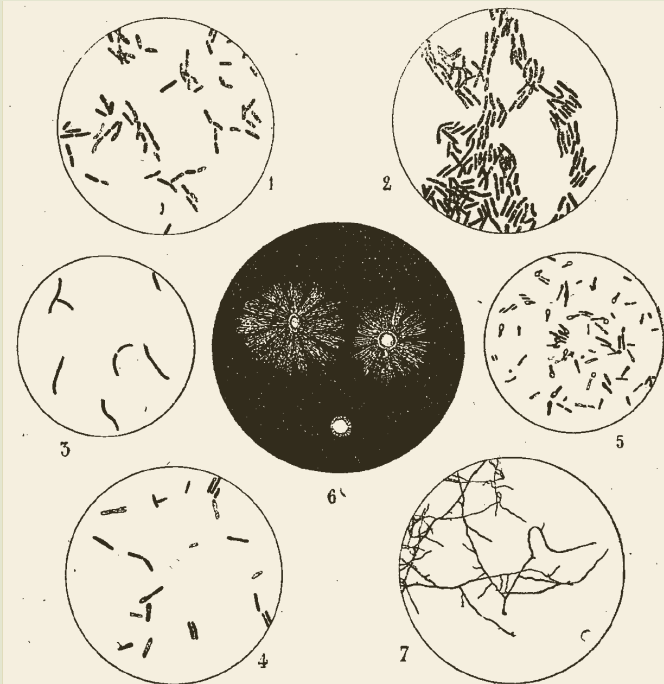
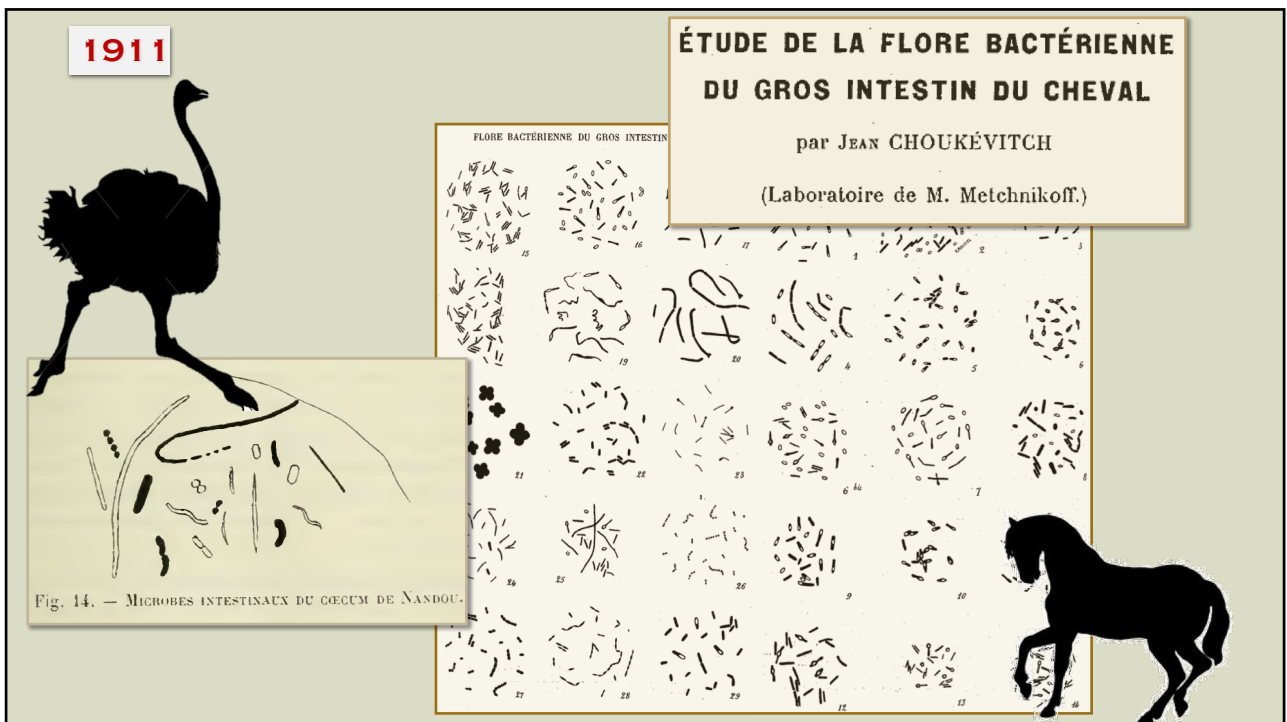
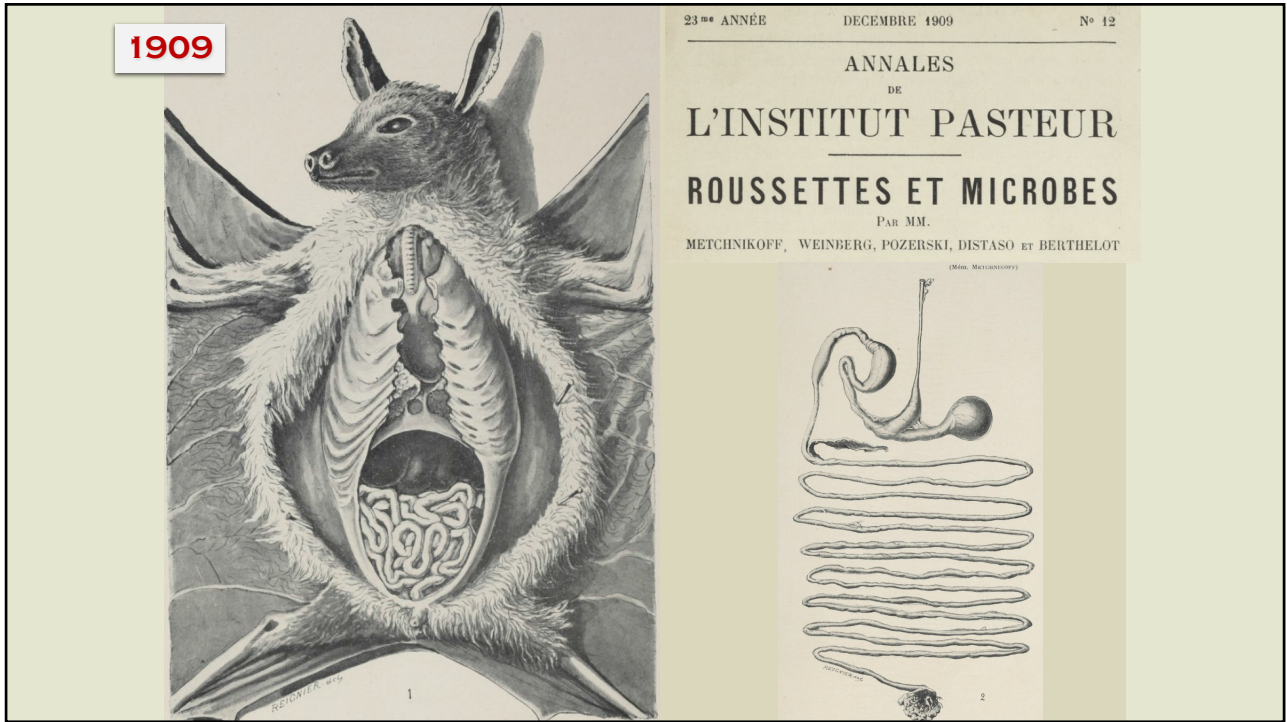


fig. 1.



1908

DÉCEMBRE 1908 N° 12

ANNALES DE

L'INSTITUT PASTEUR

Études sur la flore intestinale

PAR M. ÉLIE METCHNIKOFF

Putréfaction intestinale.



Bacillus putrificus des matières fécales de personne saine.



Excréments humains ou contenu intestinal e cadavres...



Fig. 10. — Variété B. Culture dans de la viande.



Fig. 11. — Contenu du bout inférieur de l'iléum.



Fig. 6. — Variété A. Culture en bouillon avec blanc d'œuf dur.



Fig. 7. — Préparation des déjections diarrhéiques d'un cas de colite chronique.

→ Les bactéries de la putréfaction

1908

DÉCEMBRE 1908 N° 12

ANNALES DE

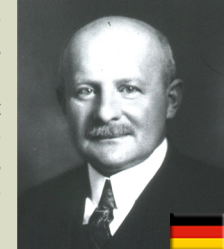
L'INSTITUT PASTEUR

Études sur la flore intestinale


PAR M. ÉLIE METCHNIKOFF

Putréfaction intestinale.

Pédiatre né en Allemagne qui a affirmé que les maladies intestinales du nouveau-né étaient uniquement dus à toxicité alimentaire mais pas d'origine microbienne




HEINRICH FINKELSTEIN
(1865 – 1942)



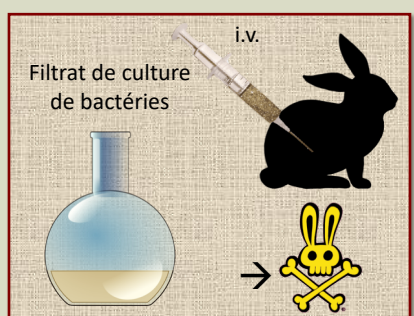
Excréments humains ou contenu intestinal e cadavres...

- *Bacillus putrificus*
- *Bacillus sporogenes*
- *Bacillus welchii* (*B. perfringens*)



Bacteria per os

→ OK



Filtrat de culture de bactéries

i.v.

→ ☠️

→ Les bactéries de la putréfaction produisent des poisons

1910 ANNÉE OCTOBRE 1910 N° 40

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

Etudes sur la flore intestinale.

DEUXIÈME MÉMOIRE

POISONS INTESTINAUX ET SCLÉROSES

PAR ELIE METCHNIKOFF

Expériences du Dr Ohkoubou décédé avant de terminer son rapport

Oc1ccc(O)cc1 **Paracresol**

metabolite


C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2 **Indol**

Plaques d'athérome		
Un mois	4 / 15	27 %
Deux mois	9 / 12	75 %
57 – 117 jours	9 / 9	100 %

Lésion de la vasculature cérébrale
Altération du foie et des reins

Mort après 68 jours

→ Lésions athéromateuses
→ Lésion hépatiques et rénales



HUGO RIBBERT
(1855-1920)
Prof allemand. de pathologie

" L'idée est vaine, sans aucune base scientifique et il est inconcevable que les poisons intestinaux puissent être absorbés régulièrement"

→ Ces produits par ces bacteries induisent des lésions tissulaires

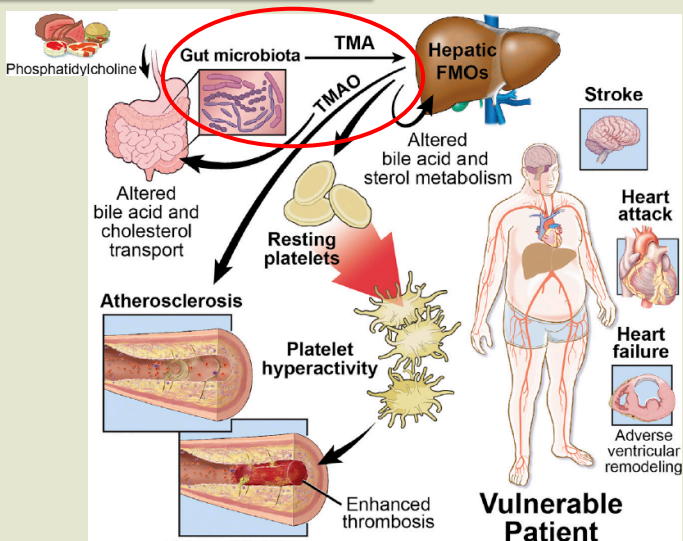
→ Ces lésions sont semblables à celles trouvées chez les humains âgés

2016


Cell 165, 1–14, March 24, 2016

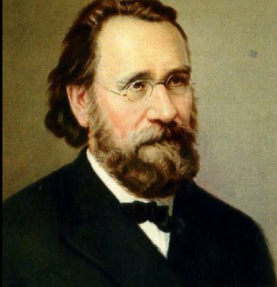
Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk

Weifei Zhu,^{1,7} Jill C. Gregory,^{1,7} Elin Org,² Jennifer A. Buffa,¹ Nilaksh Gupta,¹ Zeneng Wang,¹ Lin Li,¹ Xiaoming Fu,¹ Yuping Wu,⁵ Margarete Mehrabian,² R. Balfour Sartor,³ Thomas M. McIntyre,³ Roy L. Silverstein,⁴ W.H. Wilson Tang,¹ Joseph A. DiDonato,¹ J. Mark Brown,¹ Aldons J. Lusis,² and Stanley L. Hazen^{1,6,*}



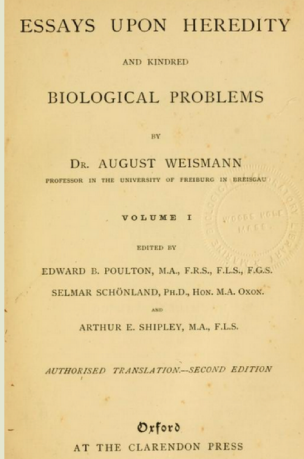
→ Les microbes intestinaux libèrent de la triméthylamine (TMA) qui est métabolisée par le foie sous forme de N-oxyde de triméthylamine (TMAO), ce qui contribue directement à l'hyperréactivité plaquettaire et à un potentiel de thrombose accru.






AUTO-INTOXICATION

1889





F. L. AUGUST WEISMANN
(1834 – 1914)
Médecin et biologiste allemand

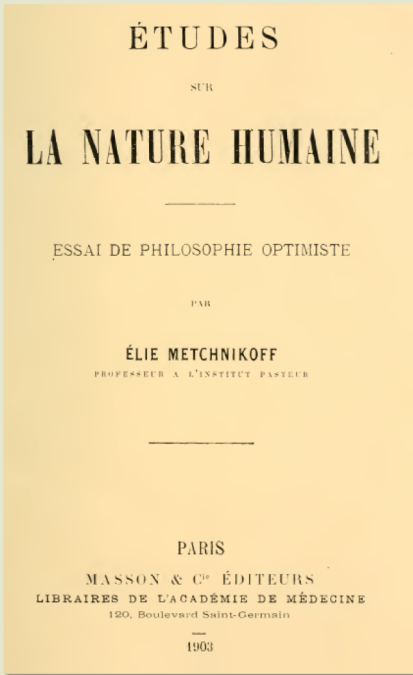
La sénilité, ce vieillissement prématuré, est l'un des plus grands fléaux de l'humanité.

Notre vieillesse est le résultat d'un empoisonnement du corps, d'un empoisonnement chronique et lent.

Ce sont les phagocytes qui détruisent les éléments les plus nobles de notre corps.

Plus courante était la théorie du professeur Weismann pour qui la vieillesse dépend d'une prolifération limitée qui devient insuffisante pour réparer nos cellules usagées, qui constituent notre corps et se perdent au cours de notre existence.

Weismann A. (1889). Essays upon heredity and kindred biological problems. Oxford; Clarendon Press



1903

Gérontologie

Il nous paraît très probable que l'étude scientifique de la vieillesse et de la mort qui devra constituer deux branches de la science, la Gérontologie et la *Tanatologie*, amènera de grandes modifications dans la marche de la période avancée de la vie. Tout ce qui

Du vieux grec γέρων / géron «vieil homme» et λογία / logía «études»

« Il est tentant de supposer que, peut-être, la vieillesse, comme nous la voyons maintenant, représente une forme anormale de la vie contre laquelle il y aurait quelques remèdes à chercher. »

« Nous nourrissons dans notre tube digestif ce qui cause notre intoxication chronique [...]. Il existe un lien entre la flore intestinale et la dégénérescence sénile. »

1903 **Gérontologie**

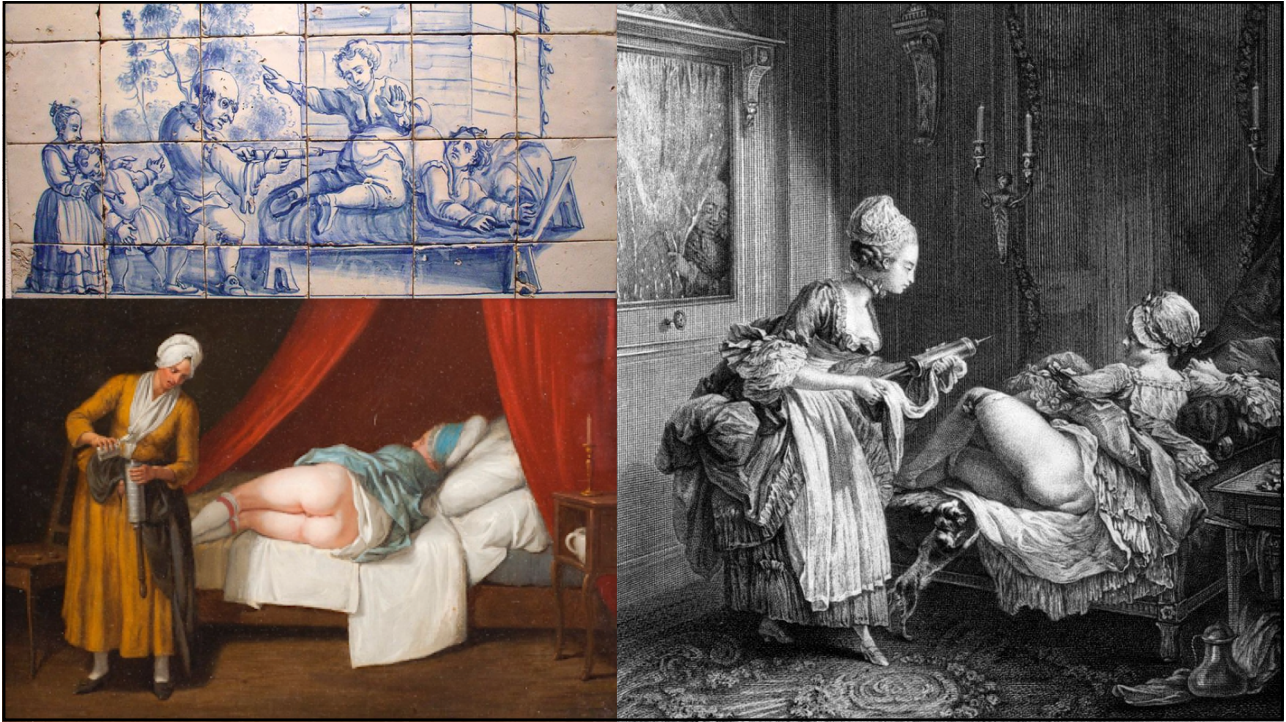
154 | NATURE | VOL 529 | 14 JANUARY 2016

GERONTOLOGY


Extending the healthspan

Linda Partridge examines studies on preventative medicine

The chances of living to old age are higher than ever in many parts of the world. So, particularly in developed countries, health-care systems are struggling to cope with the 'silver tsunami' of elderly people with clusters of diseases for which age is the main risk factor, including cancer, diabetes, cardiovascular disease, sarcopenia and dementia. Fortunately, the opportunity now exists to transform the landscape and



- Que ne guérit-il ? Combien a-t-il été saigné de fois ?
- Quinze, Monsieur, depuis vingt jours.
- Quinze fois saigné ?
- Oui.
- Et il ne guérit point ?
- Non, Monsieur.
- C'est signe que la maladie n'est pas dans le sang. Nous le ferons purger autant de fois, pour voir si elle n'est pas dans les humeurs ; et si rien ne nous réussit, nous l'enverrons aux bains.



1868


HERMANN SENATOR
(1834 –1911)
Prof. Médecine Berlin

AUTO-INTOXICATION

La théorie de l'auto-intoxication apparaît pour la première fois dans la littérature médicale allemande. Hermann Senator (1834-1911), professeur de clinique à l'Université de Berlin, a émis l'hypothèse dès 1868 que « l'auto-infection » par les bactéries intestinales se produisant dans les intestins, pourrait être une source de maladie ailleurs dans le corps.

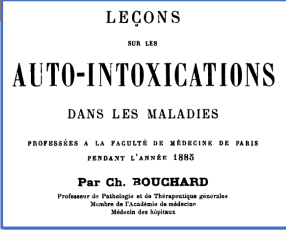
Plus tard, il a soutenu que des troubles mentaux pourraient être provoqués par ce processus.

Senator H. Über ein Fall von Hydrothionamie und über Selbstinfektion durch abnorme Verdauungsvorgänge. Berliner klinische Wochenschrift. 1868; 5: 254–256

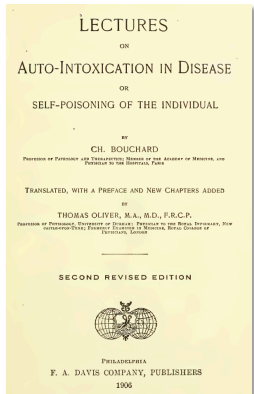



1885

CHARLES BOUCHARD
(1837 - 1915)
Médecin Parisien




AUTO-INTOXICATION






Poisons issus du tube digestif



Destruction des poisons dans le foie



Élimination dans l'urine

« L'homme vit ainsi constamment sous le risque d'être empoisonné [...] le poison ne vient pas du dehors, il se fabrique en nous. L'organisme, dans son état normal comme dans son état pathologique, est un réceptacle et un laboratoire de poisons... »



1894

"JBL Cascade"

CHARLES ALFRED TYRRELL
(1843 – 1918)



AUTO-INTOXICATION



Internal Cleanliness
MEANS PERFECT HEALTH.

The J. B. L. Cascade Treatment insures both.



The J. B. L. CASCADE

Is the only Perfect Appliance for Administering the **INTERNAL BATH**

Continuous Good Health

Without the aid of medicine, the J. B. L. Cascade Treatment insures a good health by Dr. Chas. A. Tyrrell's scientific and successful system of **INTERNAL BATHING**. It is the only reliable and permanent method of restoring the system to its normal state, and insuring a continuous and permanent health. The J. B. L. Cascade Treatment is the only method of administering the internal bath, which is the only method of administering the internal bath, which is the only method of administering the internal bath.

PREVENTS AND CURES APPENDICITIS

The J. B. L. CASCADE TREATMENT is used and prescribed by hospitals in all parts of the country, for health, and for the cure of all diseases of the internal organs. It is the only method of administering the internal bath, which is the only method of administering the internal bath.

TYRRELL'S HYGIENIC INSTITUTE, Dept. 77, 162 Broadway, New York
Incorporated under the Laws of the State of New York

Il s'agissait d'une sorte de bouillote en caoutchouc qui contenait 5 litres de liquide. Le patient devait insérer le bec dans son rectum et s'asseoir sur l'ensemble. Le poids de corps du patient créait alors la pression nécessaire pour envoyer le liquide dans le colon.

Tyrrell faisait de grandes campagnes de publicité pour son "JBL Cascade" comme traitement de tout, allant du choléra aux rhumatismes.

Comme la plupart des charlatans, il mettait l'accent sur le fait que son traitement était naturel et de ce fait sans danger.



1894

CHARLES ALFRED TYRRELL
(1843 – 1918)

Après s'être fait appeler « Professeur » et docteur en médecine pendant des années, Tyrrell a finalement obtenu un diplôme de docteur en médecine à l'âge de 57 ans.

AUTO-INTOXICATION



The Royal Road to Health
OR THE SECRET OF HEALTH WITHOUT DRUGS
BY CHAS. A. TYRRELL, M. D.
FOUNDER OF TYRRELL'S HYGIENIC INSTITUTE. INVENTOR OF THE "J. B. L. CASCADE."
PROFESSOR OF HYGIENE. EX-PRESIDENT OF THE ECLECTIC MEDICAL SOCIETY OF THE CITY AND COUNTY OF NEW YORK. ORIGINATOR OF THE IMPROVED SYSTEM OF PHYSICAL EXERCISES, ETC.
TWO HUNDRED AND THIRTIETH EDITION
COMPLETELY REVISED, ENLARGED AND ILLUSTRATED
PUBLISHED BY TYRRELL'S HYGIENIC INSTITUTE
134 WEST 65TH STREET, NEW YORK
1919

Comme la plupart des bonimenteurs, il compensait son manque de connaissance médicale par un savoir-faire évident dans le monde des affaires. Plus de 100 éditions de son livre ont été publiées, son "JBL Cascade" a été vendu par millions dans le monde, et son institut d'hygiène à New York lui a apporté la fortune. Comme beaucoup de vendeurs de poudre de perlimpinpin, il faisait la promotion de son traitement comme une véritable panacée sans jamais en apporter de preuves convaincantes.



47



1908

WILLIAM ARBUTHNOT LANE
(1856–1943) – chirurgien -



AUTO-INTOXICATION

Lane considérait que l'absorption des toxines intestinales avait des effets dégénératifs sur de nombreux systèmes organiques, allant jusqu'à affirmer que la tuberculose et la polyarthrite rhumatoïde ne pouvaient exister que chez des personnes victimes d'auto-intoxication.

126 [JAN. 18, 1908.]

Remarks

ON
THE RESULTS OF THE OPERATIVE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION.

By **W. ARBUTHNOT LANE, M.S.,**
SURGEON TO GUY'S HOSPITAL AND TO THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET.

Dans une série d'expériences chirurgicales, Lane retira des sections du colon avec avec une apparente résolution des symptômes. En 1908, Lane publia un article dans le *British Medical Journal*. Cet article décrivait des cas dans lesquels une colectomie totale ou partielle avait été pratiquée pour traiter des patients atteints d'auto-intoxication intestinale.



1919

Pour Kellogg, presque toutes les maladies ont pour origine des problèmes de putréfaction au niveau de l'intestin.

JOHN HARVEY KELLOGG
(1852 – 1943) – Médecin nutritionniste



AUTO-INTOXICATION

AUTOINTOXICATION
OR
INTESTINAL TOXEMIA

By
J. H. Kellogg, M. D., LL. D., F. A. C. S.
Medical Director of the Battle Creek Sanitarium

Fourth Thousand

BATTLE CREEK, MICHIGAN
The Modern Medicine Publishing Co.
1919




AUTO-INTOXICATION



"sanitarium" de Battle Creek, dans le Michigan





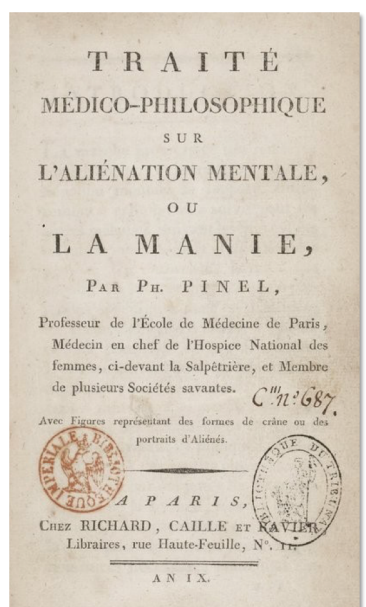
1800

PHILIPPE PINEL
(1745 – 1826)

Médecin, psychiatre
(Hôpital Bicêtre)

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

Pour Pinel le siège de la maladie mentale se trouve dans ce qu'il appelait la « région épigastrique », et il considérait des symptômes tels que la constipation ou la sensation de serrement d'estomac comme des symptômes précoces de la manie.






1802

PIERRE JEAN GEORGES CABANIS
(1757 – 1808)

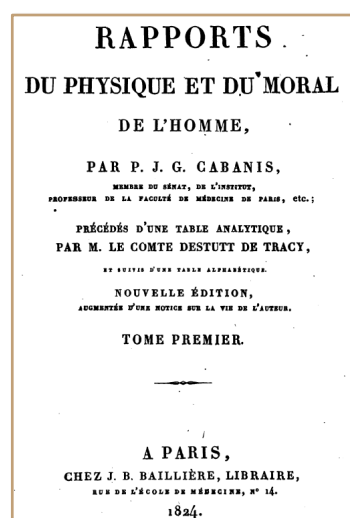
Médecin, physiologiste
philosophe
et député



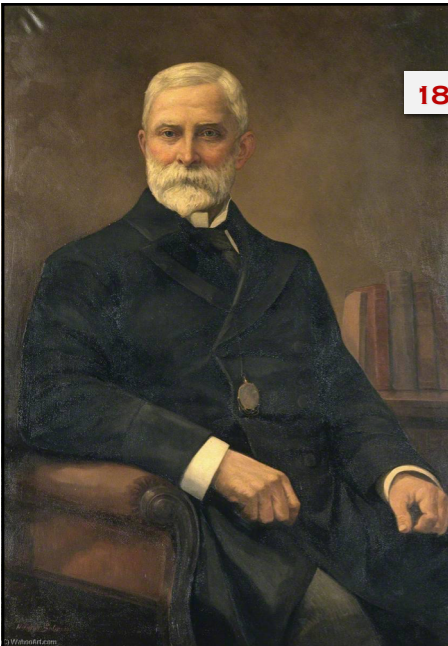
En 1777, à Paris, il rencontre le médecin **Jean-Baptiste Léon Dubreuil** (1743-1785), attaché à l'hôpital de **Saint Germain-en-Laye** qui devint son mentor.

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

Il soutenait que la vie morale (ou la vie de l'esprit) était affectée non seulement par les impressions reçues par les sens mais aussi par celles reçues des viscères. Il a souligné l'influence de l'estomac sur le système nerveux, et surtout son impact immédiat sur le cerveau.



AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES



1880

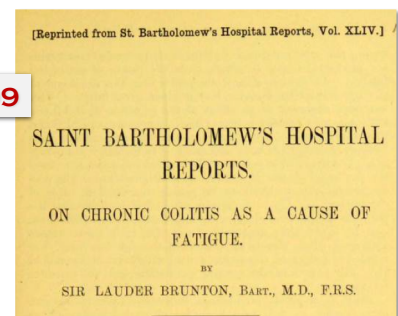
Il affirmait en 1880 que «l'absorption par le canal intestinal de substances générées par la fermentation ou une digestion imparfaite» pouvait provoquer une dépression nerveuse, ou une neurasthénie.

Il estimait également que le *Bacillus coli* au sein des intestins lorsque qu'il était en grande abondance avait la capacité de produire des toxines responsables du sentiment de fatigue et de lassitude.



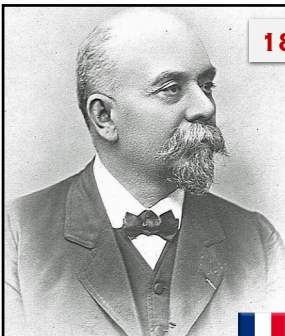
SIR THOMAS LAUDER BRUNTON, 1st Baronet
(1844 - 1916) – médecin écossais

1909



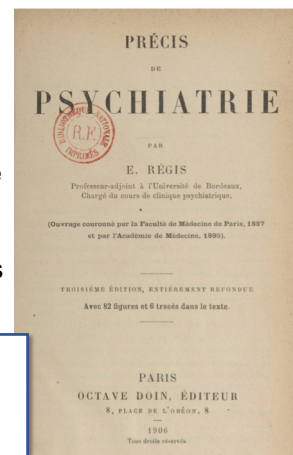
1893

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

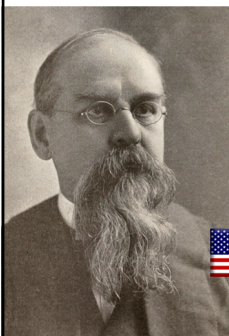


EMMANUEL RÉGIS
(1855-1918)

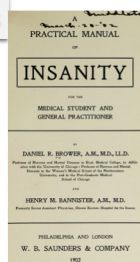
Régis s'est particulièrement intéressé au potentiel de la connexion entre système digestif et cerveau. Grâce à ses observations de patients psychiatriques, il remarqué que leur état s'améliorait après qu'ils aient reçu un traitement pour les symptômes gastriques, ce qui lui a suggéré que les bactéries présentes dans leurs intestins pourraient intervenir dans leur équilibre mental.



1898



DANIEL R. BROWER,
(1839-1909) – Chicago -



The Journal of the
American Medical Association

Vol. XXX. CHICAGO, ILLINOIS, MARCH 12, 1898. No. 11.

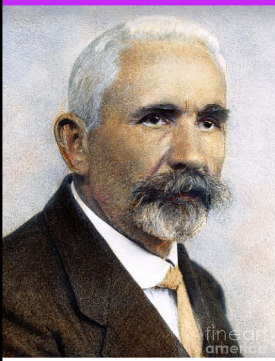
ORIGINAL ARTICLES.

AUTO-INTOXICATION IN ITS RELATIONS TO THE DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM.

Read before the Illinois State Medical Society.

BY DANIEL R. BROWER, M.A., M.D.

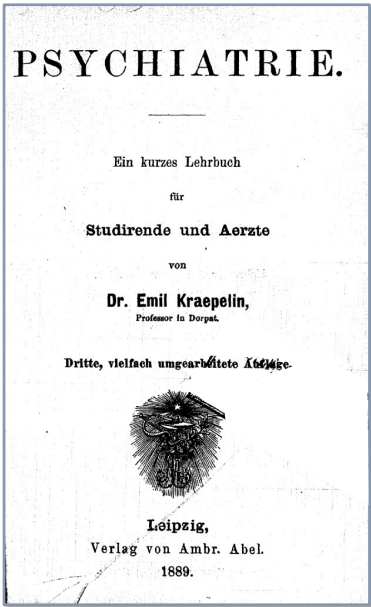
Professor of Mental Diseases and Therapeutics, Rush Medical College; Professor of Mental and Nervous Diseases, Woman's Medical School, and Post-Graduate School, Chicago, Ill.



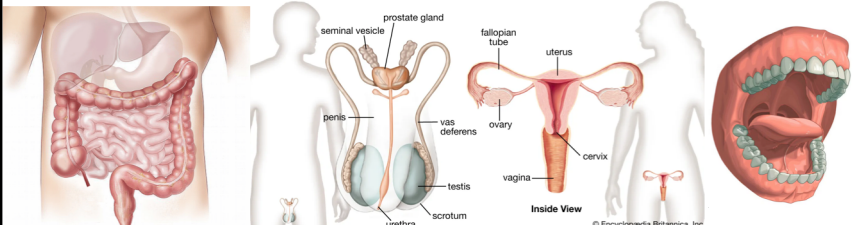
EMIL KRAEPELIN
(1856-1926)

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

À la fin du XIXe et au début du XXe siècle, Emil Kraepelin (psychiatre allemand) spécule que la démence précoce (schizophrénie) est causée par un empoisonnement du cerveau par des toxines produites dans d'autres parties du corps, en particulier les intestins mais aussi les glandes sexuelles, et la bouche.



PSYCHIATRIE.
Ein kurzes Lehrbuch
für
Studirende und Aerzte
von
Dr. Emil Kraepelin,
Professor in Dorpat.
Dritte, vielfach umgearbeitete Auflage.
Leipzig,
Verlag von Ambr. Abel.
1889.





HENRY SWIFT UPSON, M. D.,
PROF. OF DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM WESTERN RESERVE MEDICAL SCHOOL, ATTENDING PHYSICIAN TO THE LAKESIDE HOSPITAL.

HENRY UPSON
(1859-1913)
Cleveland, Ohio.

1908 AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

En exposant sa théorie selon laquelle la démence précoce était causée par un traumatisme dentaire, Upson affirme :
« Dans plusieurs cas, j'ai observé le développement d'un abcès alvéolaire et le développement simultané d'une psychose aiguë, qui a finalement été soulagée par l'extraction des dents offensantes. »

Insomnia and Nerve Strain

By
Henry S. Upson, M.D.,
Professor of Diseases of the Nervous System in the Western Reserve University, Attending Neurologist to the Lakeside Hospital, Cleveland, Ohio.

With Skiagraphic Illustrations

C. P. Putnam's Sons
New York and London
The Knickerbocker Press
1908



Position for upper right molar region. Tube and film should be placed with back. (Dr. Lodge.) (First.)

Case 18—Dementia praecox. Impaction of a lateral incisor and all four wisdom teeth. The incisor and one lower third molar are shown above.

Case 2—Melancholia. Impacted upper left third molar.

Case 14—Hysteria. Impacted lower left third molar.

Case 21—Dementia praecox. Upper third molar.

Case 22—Mania. Impacted lower third molar.

Case 15—Acute Mania. Impacted cuspid tooth.


Case 9—Hysteria and Melancholia of many years' standing. Impacted upper right third molar.

Case of profound melancholia, with subconscous sensory reflex in upper incisor teeth. Impaction of upper third molar.

Upper fourth molar tooth.

Case 16—Incipient Dementia Praecox. Impaction of all of the wisdom teeth. One upper and one lower impacted tooth are here shown.

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES

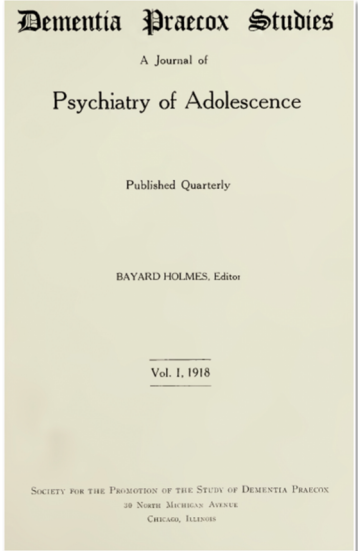


1915


BAYARD TAYLOR HOLMES
(1852-1924)

professeur de médecine
et spécialiste en chirurgie
abdominale à Chicago

En 1915, Holmes proposa une théorie d'infection focale sur l'étiologie de la démence précoce (schizophrénie) – une toxémie provoquée par une stase fécale dans le caecum.



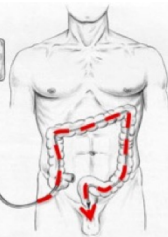
AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES



1916-1918

BAYARD TAYLOR HOLMES
(1852-1924)

professeur de médecine
et spécialiste en chirurgie
abdominale à Chicago



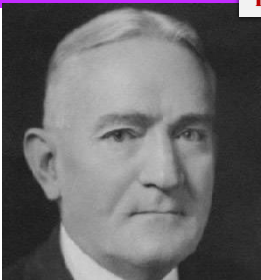
Holmes commença à pratiquer des caecostomies et des appendicostomies, pour permettre des irrigations quotidiennes du côlon avec de l'eau et du sulfate de magnésium afin d'éliminer les symptômes psychotiques.

Entre 1916 et 1918, dans des hôpitaux privés et dans son éphémère (1917-1918) laboratoire de recherche psychiatrique de l'hôpital psychopathique du Cook County Hospital de Chicago, Holmes et ses associés ont effectué des interventions chirurgicales majeures sur au moins 21 personnes atteintes de démence précoce.


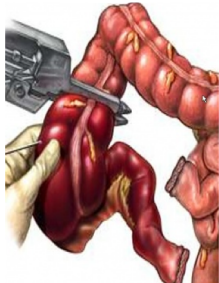
Le premier était son propre fils, Ralph Loring Holmes, qui avait développé une démence précoce à 17 ans alors qu'il était en première année de médecine. Ralph ne s'est jamais remis de sa caecostomie pratiquée en mai 1916 et est décédé quatre jours après l'opération.

1918

AUTO-INTOXICATION et MALADIES MENTALES



HENRY A. COTTON
(1876-1933)

Henry A. Cotton est surintendant de l'hôpital d'État du New Jersey à Trenton de 1907 à 1930; psychiatre novateur, il avait étudié avec Kraepelin et Alzheimer à Munich pendant deux ans. Fortement influencé par la théorie dentaire de l'infection focale, à partir de 1918, Cotton faisait systématiquement retirer toutes les dents des patients psychiatriques pour endiguer l'infection source de symptômes psychotiques. L'année suivante, il commença des procédures encore plus radicales, enlevant une partie ou la totalité du côlon, le col de l'utérus, les ovaires, les testicules ou l'appendice des patients atteints de démence précoce. Il remporta un énorme succès. Plus de 2 000 personnes ont reçu une chirurgie expérimentale en guise de traitement psychiatrique.


Une enquête révéla que docteur Cotton avait falsifié ses statistiques de guérison, et qu'il était responsable d'un grand nombre de décès.

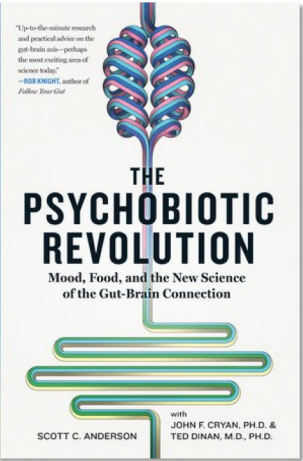
16050-16055 | PNAS | September 20, 2011 | vol. 108 | no. 38

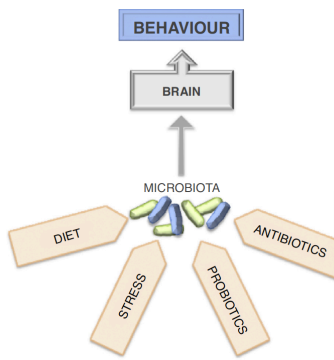
Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve

Javier A. Bravo^{a,1}, Paul Forsythe^{b,c,1}, Marianne V. Chew^b, Emily Escaravage^b, Hélène M. Savignac^{a,d}, Timothy G. Dinan^{a,e}, John Bienenstock^{b,f,2}, and John F. Cryan^{a,d,g,2}

Ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle important des bactéries dans la communication bidirectionnelle de l'axe intestin-cerveau et suggèrent que certains organismes peuvent s'avérer des compléments thérapeutiques utiles dans les troubles liés au stress tels que l'anxiété et la dépression.







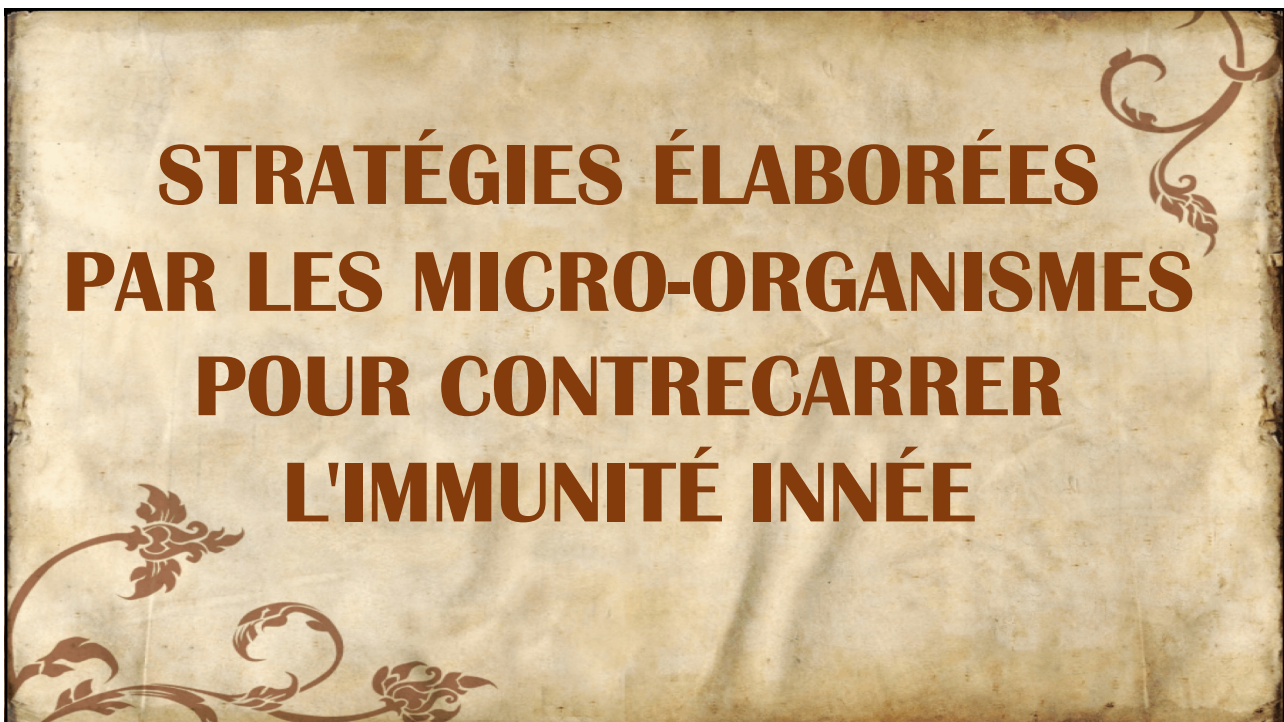
Trends in Neurosciences, May 2013, Vol. 36, No. 5
Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression
 Jane A. Foster and Karen-Anne McVey Neufeld
 Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, Hamilton, ON, L8N 4A6, Canada

Current Opinion in Biotechnology 2015, **32**:35–41
Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression
 Ruth Ann Luna^{1,2} and Jane A Foster^{3,4}

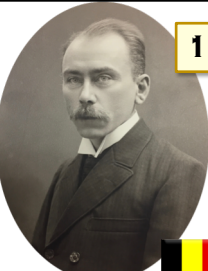
frontiers in Psychiatry May 2018 | Volume 9 | Article 223
Gut-Brain Axis and Mood Disorder
 Lu Liu and Gang Zhu*

nature microbiology ARTICLES VOL 4 | APRIL 2019 | 623–632 |
The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression
 Mireia Valles-Colomer^{1,2}, Gwen Falony^{1,2}, Youssef Darzi^{1,2}, Ettje F. Tigchelaar³, Jun Wang^{1,2}, Raul Y. Tito^{1,2,4}, Carmen Schiweck⁵, Alexander Kurilshikov⁶, Marie Joossens^{1,2}, Cisca Wijmenga¹, Stephan Claes^{5,7}, Lukas Van Oudenhove^{2,8}, Alexandra Zhernakova³, Sara Vieira-Silva^{1,2,9} and Jeroen Raes^{1,2,9*}

Les bactéries *Faecalibacterium* et *Coprococcus* productrices de butyrate étaient systématiquement associées à des indicateurs de qualité de vie plus élevés. *Dialister* et *Coprococcus* étaient diminués lors des dépressions.

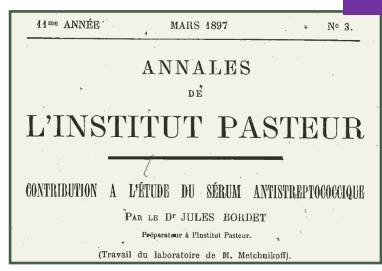


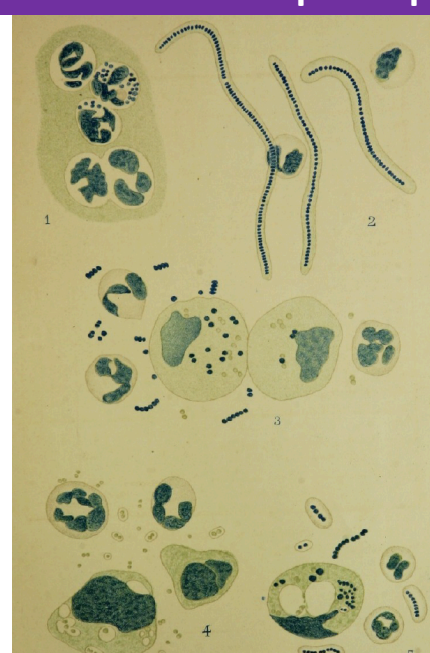
Immunité contre le streptocoque

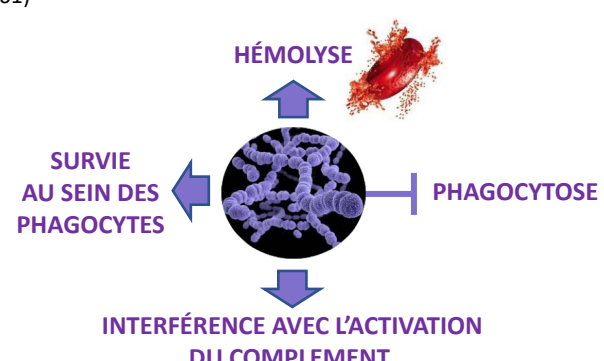


1897

JULES BORDET
(1870 – 1961)







HÉMOLYSE

SURVIE AU SEIN DES PHAGOCYTES

PHAGOCYTOSE

INTERFÉRENCE AVEC L'ACTIVATION DU COMPLEMENT

Immunité contre le streptocoque

The Journal of Infectious Diseases 2003;187:597–603

Survival of *Streptococcus pyogenes* within Host Phagocytic Cells: A Pathogenic Mechanism for Persistence and Systemic Invasion

Eva Medina, Oliver Goldmann, Antonia W. Toppel, and Gursharan S. Chhatwal

INFECTION AND IMMUNITY, Nov. 1984, p. 394–400 Vol. 46, No. 2

Isolation and Identification of Two Hemolytic Forms of Streptolysin-O

SUCHARIT BHAKDI,^{1*} MARGIT ROTH,¹ ANDREAS SZIEGOLEIT,¹ AND JÖRGEN TRANUM-JENSEN²

Institute of Medical Microbiology, University of Giessen, D-6300 Giessen, Federal Republic of Germany,¹ and Anatomy Institute C, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3C, DK-2200 Copenhagen N, Denmark²

J. Exp. Med. Volume 198, Number 7, October 6, 2003 1057–1068


Evasion of Phagocytosis through Cooperation between Two Ligand-binding Regions in *Streptococcus pyogenes* M Protein

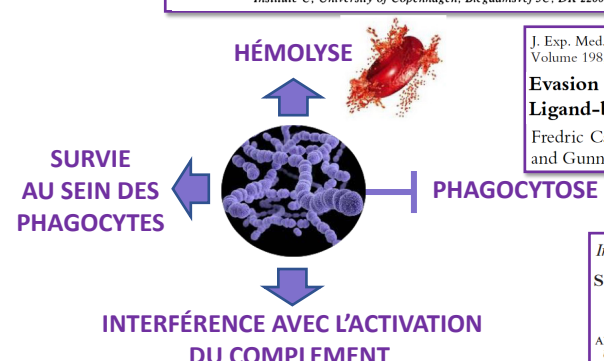
Fredric Carlsson, Karin Berggård, Margaretha Stålhammar-Carllemalm, and Gunnar Lindahl

Immunology 2001 103 390–398

Streptococcal inhibitor of complement (SIC) inhibits the membrane attack complex by preventing uptake of C5b7 onto cell membranes

BARBARA A. FERNIE-KING,* DAVID J. SEILLY,* CHRISTINE WILLIERS,* REINHARD WÜRZNER,† ALEXANDRA DAVIES* & PETER J. LACHMANN* *Microbial Immunology Group, Centre for Veterinary Science, University of Cambridge; †Institute for Hygiene and Social Medicine, Leopold Franzens University, Innsbruck, Austria





HÉMOLYSE

SURVIE AU SEIN DES PHAGOCYTES

PHAGOCYTOSE

INTERFÉRENCE AVEC L'ACTIVATION DU COMPLEMENT

CONTRECARRER LA PHAGOCYTOSE

TUER LA CELLULE IMMUNITAIRE

EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

INHIBER LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

ÉVITER D'ACTIVER L'IMMUNITÉ INNÉE

EMPÊCHER LE RECRUTEMENT CELLULAIRE

NEUTRALISER LES CYTOKINES

EMPÊCHER LA PRODUCTION DES CYTOKINES

DÉTOURNER LES CYTOKINES À SON PROFIT

INHIBER LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

EMPÊCHER LA PHAGOCYTOSE



ALVEOLAR MACROPHAGES

ANNÉE. JULLET 1889. N° 7

1899

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

DES PHÉNOMÈNES DE PHAGOCYTOSE DANS LES POUMONS

Par le Dr N. TCHISTOVITCH, de Saint-Petersbourg.
(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff, à l'Institut Pasteur.)



Николай Чистович
(1860—1926)

Phagocytosis by rabbit Alv. MØ



YES

Bacillus anthracis




Erysipelothrix rhusiopathiae



YES




Pasteurella multocoda



NO




EMPÊCHER LA PHAGOCYTOSE



**ALVEOLAR
MACROPHAGES**

ANNÉE. JUILLET 1889. N° 7

1899

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

**DES PHÉNOMÈNES DE PHAGOCYTOSE
DANS LES POUMONS**

Par le Dr N. TCHISTOVITCH, de Saint-Petersbourg.
(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff, à l'Institut Pasteur.)



**Николай Чистович
(1860—1926)**

1988

INFECTION AND IMMUNITY, June 1988, p. 1538-1544
0019-9567/88/061538-07\$02.00/0
Copyright © 1988, American Society for Microbiology

Vol. 56, No.

Demonstration of an Outer Membrane Protein with Antiphagocytic Activity from *Pasteurella multocida* of Avian Origin

WAVA M. TRUSCOTT AND DWIGHT C. HIRSH*

Department of Veterinary Microbiology and Immunology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California 95616



Pasteurella multocida



EMPÊCHER LA PHAGOCYTOSE

Streptococcus pyogenes protein M


THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 136, SUPPLEMENT • AUGUST 1977
© 1977 by the University of Chicago. All rights reserved. **1977**

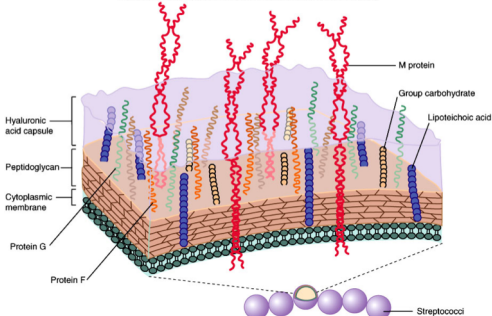
SESSION VII. BACTERIAL PRODUCTS WITH UNUSUAL EFFECTS ON LYMPHOID AND OTHER CELLS

Streptococcal M Protein: An Antiphagocytic Molecule Assembled on the Cell Wall

V. A. Fischetti, E. C. Gotschlich,
G. Siviglia, and J. B. Zabriskie

From The Rockefeller University, New York, New York





La protéine M de *Streptococcus pyogenes* (groupe A) permet d'échapper à la phagocytose


EMPÊCHER LA PHAGOCYTOSE

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR 1908, 22, 611

Sur les opsonines et les antiphagines dans l'infection pneumococcique.

PAR LE PROFESSEUR N. TCHISTOVITCH ET V. YOUREVITCH PRIVAT-DOCENT

(Travail du laboratoire bactériologique de l'Académie de médecine militaire de Saint-Petersbourg.)



N. ЧИСТОВИЧ
(1860—1926)

EMPÊCHER LA PHAGOCYTOSE

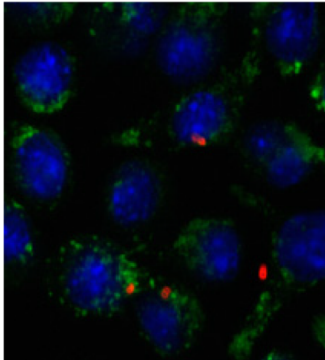
***Streptococcus suis* capsular polysaccharide inhibits phagocytosis**

Houde et al. Infect. Immun. 2012, 80, 506

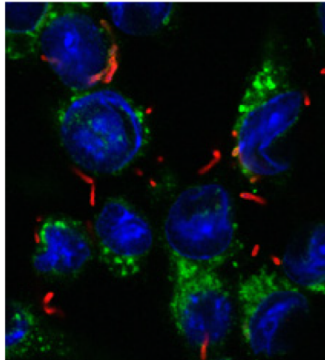
Capsular polysaccharide (CPS)

WT and CPS⁻ *S. suis*-infected J774 MØ

WT

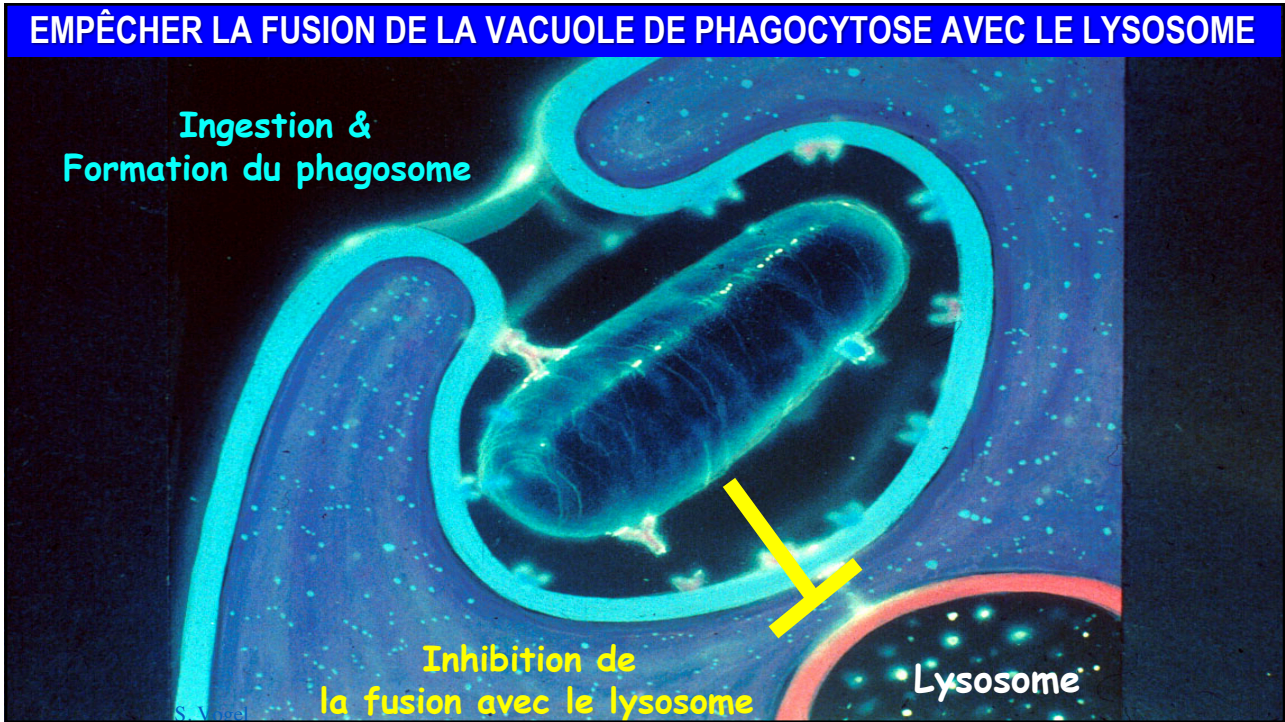


CPS-



Untreated

Les bactéries libres ont été colorées avec de l'**anti-*Streptococcus suis* anticorps de lapin (rouge)**.
Les cellules ont été colorées avec un anticorps anti-LAMP1 de rat pour montrer l'**internalisation bactérienne (vert)**.



EMPÊCHER LA FUSION DE LA VACUOLDE DE PHAGOCYTOSE AVEC KE LYSOSOME

→ SURVIVRE AU SEIN DU MACROPHAGE

Survival and replication of *Salmonella* in macrophages
Garvis et al. Cell. Microb. 2001, 3, 731

Wild type <i>S. typhimurium</i>		Δ PhoP <i>S. typhimurium</i>	
Texas-red ovalbumin Staining of lysosomes	Merged (+ GFP- <i>Salmonella</i>)	Texas-red ovalbumin Staining of lysosomes	Merged (+ GFP- <i>Salmonella</i>)

La molécule PhoP exprimée par *S. typhimurium* inhibe la fusion des phagosomes avec les lysosomes

SURVIVRE AU SEIN DU MACROPHAGE

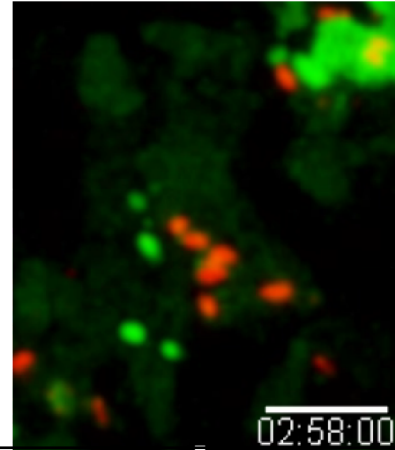
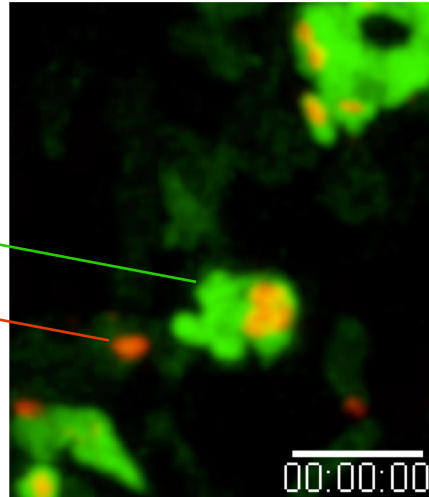
TUER LA CELLULE IMMUNITAIRE

PHAGOCYTOSE

L'agent pathogène (*Leishmania*) peut échapper à l'activité microbicide du phagolysosome et entraîner la mort des cellules phagocytaires.

Cellule phagocytaire (Neutrophile)

Pathogène (*Leishmania*)



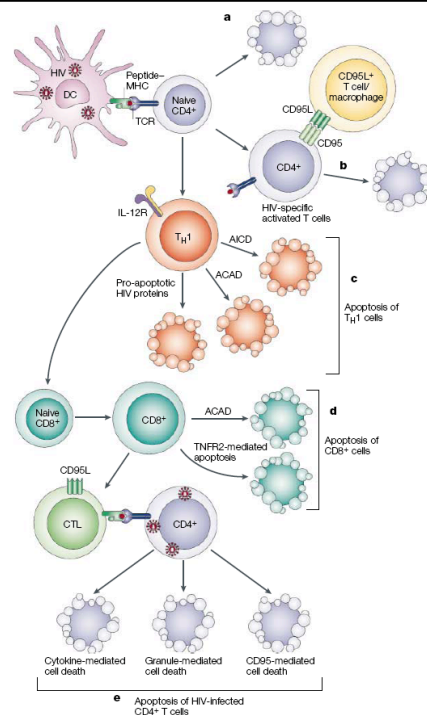
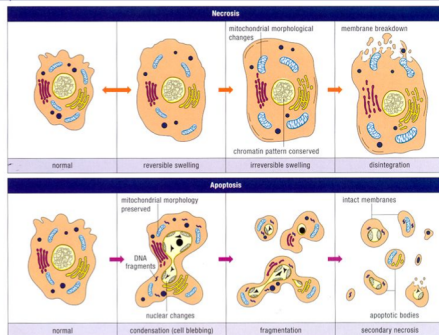
TUER LES CELLULES IMMUNITAIRES

NATURE REV. IMMUNOL. 2003, 3, 392

APOPTOSIS AS AN HIV STRATEGY TO ESCAPE IMMUNE ATTACK

Marie-Lise Gougeon

APOPTOSE versus NECROSE

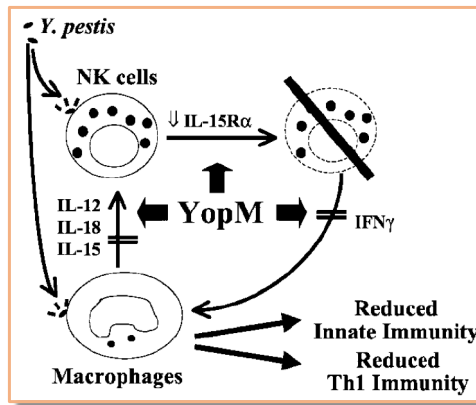
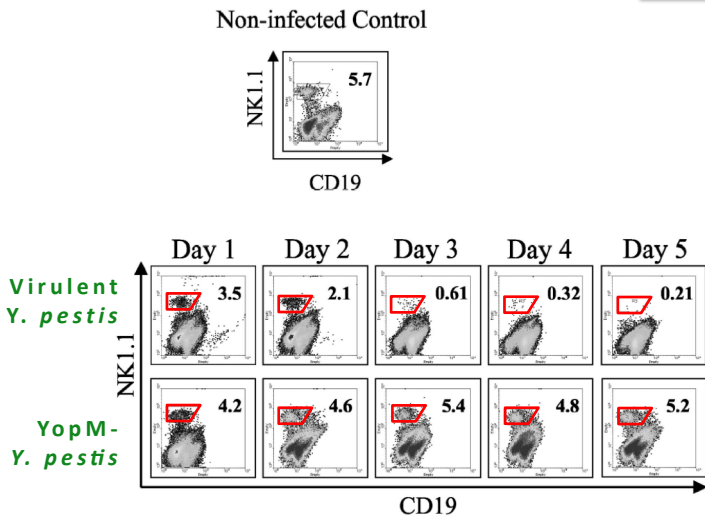


TUER LES CELLULES IMMUNITAIRES

NK DE LA RATE

Yersinia YopM causes a global depletion of NK cells

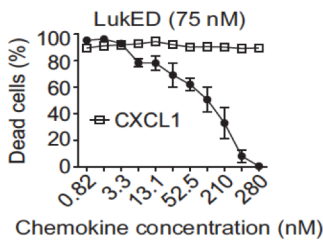
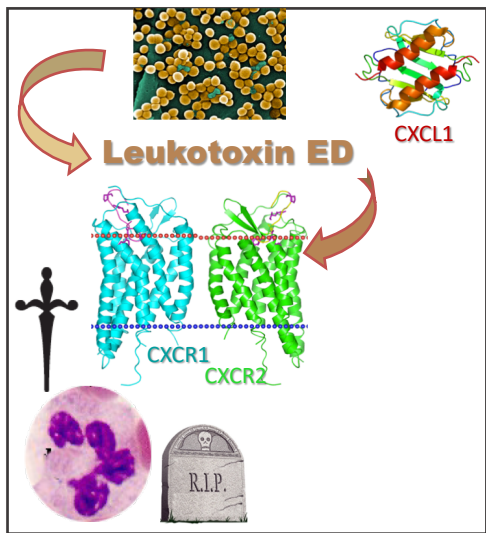
Kerschen et al. Inf. Immun. 2004, 72, 4589



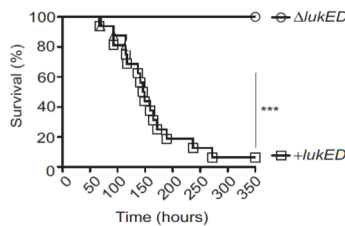
TUER LES CELLULES IMMUNITAIRES

Staphylococcus aureus Leukotoxin ED targets CXCR1 and CXCR2 to kill leukocytes and promote infection

Reyes-Robles et al. Cell Host & Microbe 2013, 14, 453-459



Viabilité des PMN confrontés à une dose mortelle de LukED (75 nM) en présence de CXCL1.



Survie des souris infectées par 10⁷ iv *S. aureus* (n = 10), ou par *S. aureus* déficiente ΔlukED (n = 16)

TUER LES CELLULES IMMUNITAIRES

Biofilm formation on human immune cells is a multicellular predation strategy of *Vibrio cholerae*

Vidakovic et al., 2023, Cell 186, 2690–2704

- *Vibrio cholerae* recouvre différents types de cellules immunitaires en formant sur elles des biofilms.
- La formation de biofilm améliore l'injection de l'hémolysine, une toxine, qui tue les cellules immunitaires.

Découverte du lysozyme par ALEXANDER FLEMING

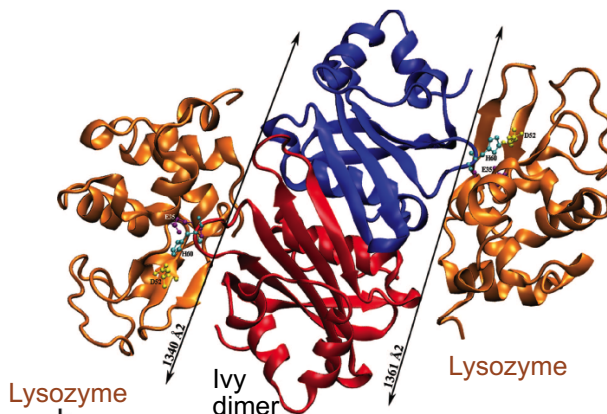
En 1922, le scientifique britannique Alexander Fleming rapportait qu'un produit présent dans les larmes humaines et le mucus nasal pouvait lyser les cellules bactériennes. La découverte de Fleming, qu'il a appelée lysozyme, était le premier exemple d'un agent antibactérien trouvé chez l'homme.

Notes for the discovery of lysozyme, antiseptic in nasal mucus capable of dissolving bacteria, 21 November 1921
British Library ©

EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

S. flexneri	88	KTSQ	ENL	TWLN	VND	ALSIDG	KTVL	LP	AA	TG	SLEN	HP	DGFNFK
K. pneumoniae	88	KTDQ	ENL	TWLN	VSD	ALSIDG	KTVL	LP	AA	SG	SLDN	HP	DAFNKQ
Y. pestis	113	NPSK	FATY	QWLG	CFPN	EMIQ	AM	TA	GLEND	PD	NWR
S. marcescens	96	HPKY	FATY	QWLG	CFPN	DDMK	AM	TA	GLEND	PD	NWK
Y. enterocolitica	120	APSK	FATY	QWLG	CFPS	ESIQ	AM	KK	OLEQ	PD	NWH
Y. tuberculosis	113	NPSK	FATY	QWLG	CFPN	EMIQ	AM	TA	GLEND	PD	NWR
B. pseudomallei	98	APSK	FATY	QWLG	CFPN	ERMK	TY	OD	LKQD	PD	NWK
C. violaceum	103	HPAK	HAS	YRWF	CFPD	KNKR	NY	MO	LKQD	PD	NWK
B. cepacia	92	KDGT	ENL	TWLN	IGG	SESIDGR	TILY	AA	TG	SLEN	HP	DAFNK	
G. oxydans	88	LN	CF	LG	APD	AA	MQ	KV	LK	ATQD	NNPS

Ivy proteins,
un inhibiteur du lysozyme
dans les bactéries à Gram-négatif



Abergel et al. PNAS 2007; 104; 6394

EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

**PEPTIDES
ANTIMICROBIENS**

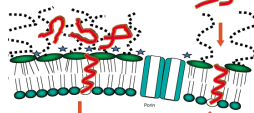
α DÉFENSINES

(6)

β DÉFENSINES

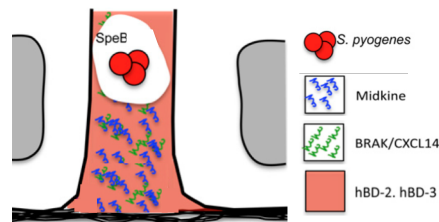
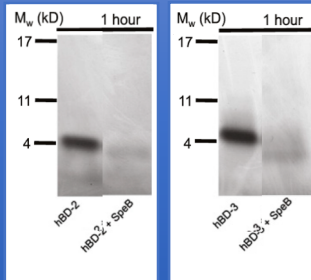
(4)

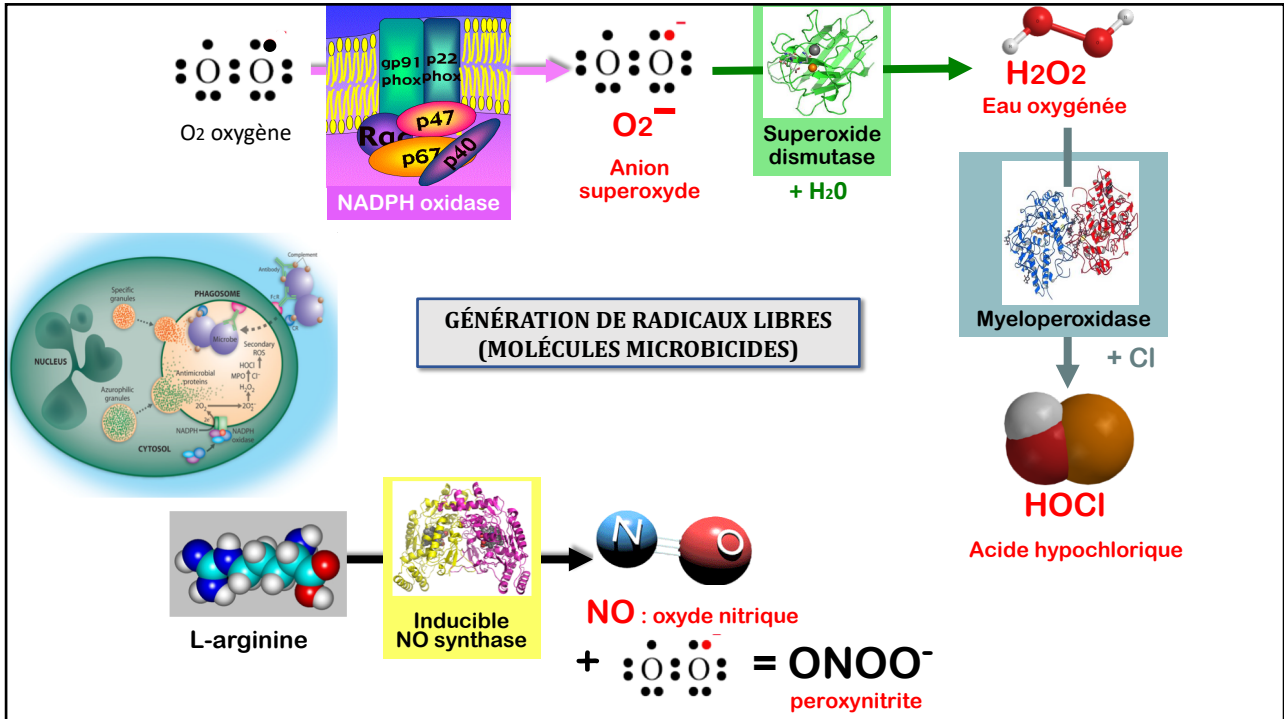
Bacterial Membrane
destabilization



Les peptides antimicrobiens
produits par l'épithélium sont
inactivés par une enzyme
produite par
Streptococcus pyogenes

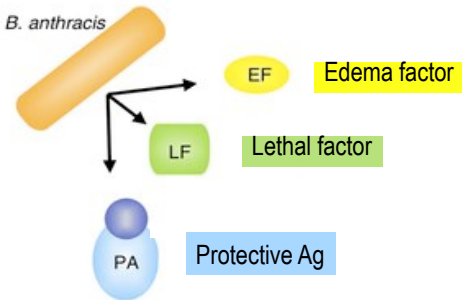
Proteolytic activity of *S. pyogenes*
cysteine protease SpeB



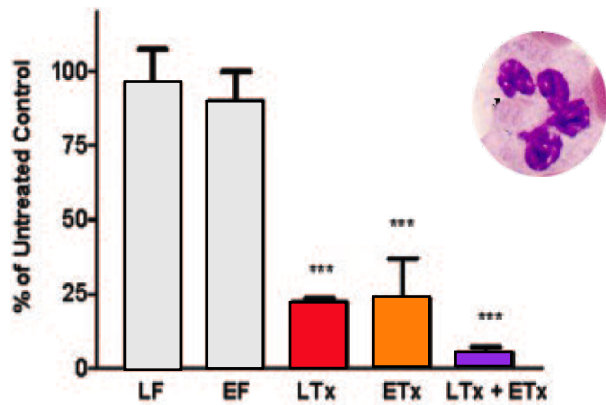


EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

Anthrax toxins inhibit neutrophil NADPH oxidase activity
Crawford et al. J. Immunol. 2006, 176, 7557



Production de superoxyde par les neutrophiles humains activés par le C5a



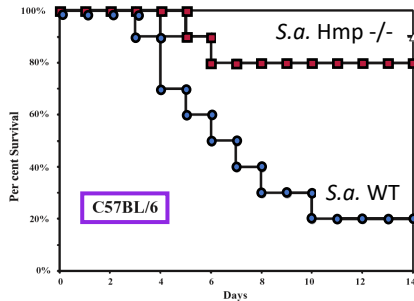
EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

Growth of *Staphylococcus aureus* is relatively resistant to NO

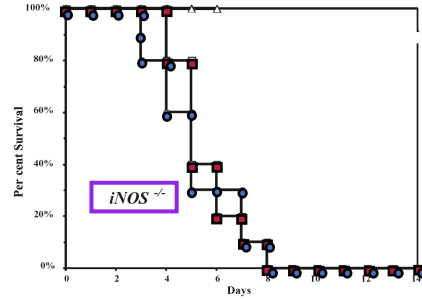
Richardson et al. Mol. Microbiol. 2006, 61, 927



La flavohémoprotéine Hmp de *S. aureus* est essentielle à une détoxification efficace du NO



→ Hmp est un facteur de virulence

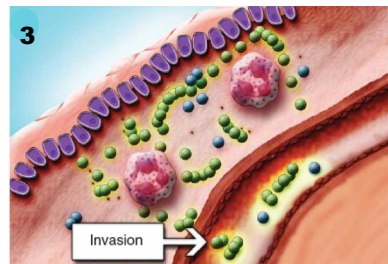
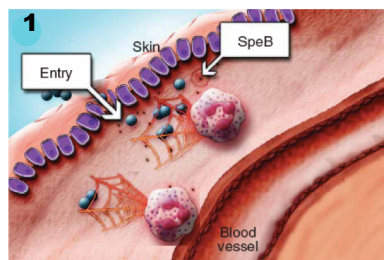
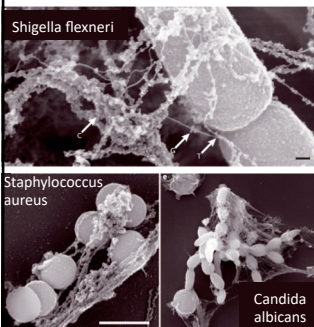
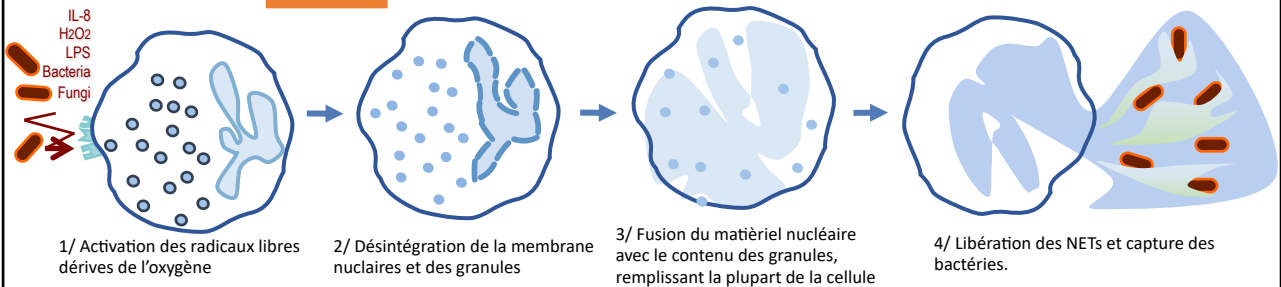


→ La sensibilité accrue des souris iNOS^{-/-} à *S. aureus* WT est similaire à celle de *S. aureus* Hmp^{-/-}

NEUTROPHILES : formation of NETs (Neutrophil extracellular traps)

Brinkmann et al. Science 2004: 303, 1532

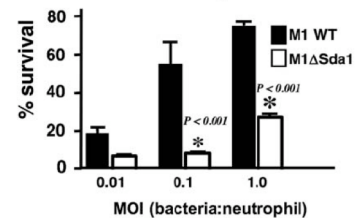
NÉTOSE



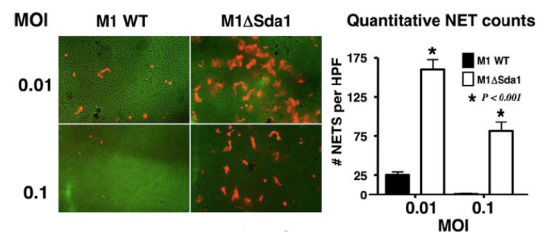
From Victor Nizet 2007

EMPÊCHER L'ACTIVITÉ MICROBICIDE

La destruction par les PMN humains est plus efficace contre les bactéries déficientes en DNase ($\Delta Sda1$)



Numération des NETS



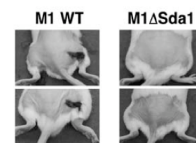
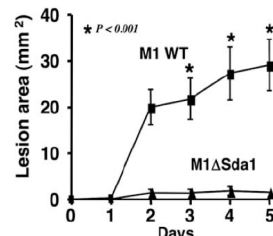
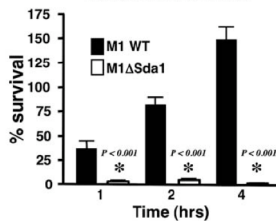
DNase expression allows the pathogen Group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps (NET)

Buchanan et al. Current Biology 2006, 16, 396-400

Les bactéries déficientes en DNase ($\Delta Sda1$) ne survivent pas dans le sang de souris et sont moins pathogènes



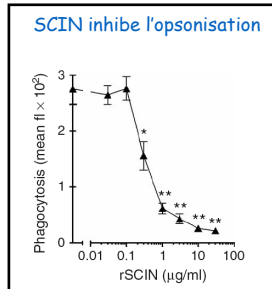
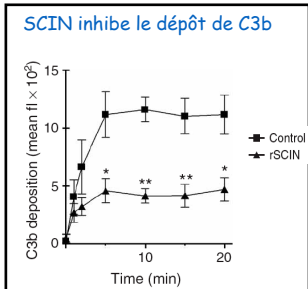
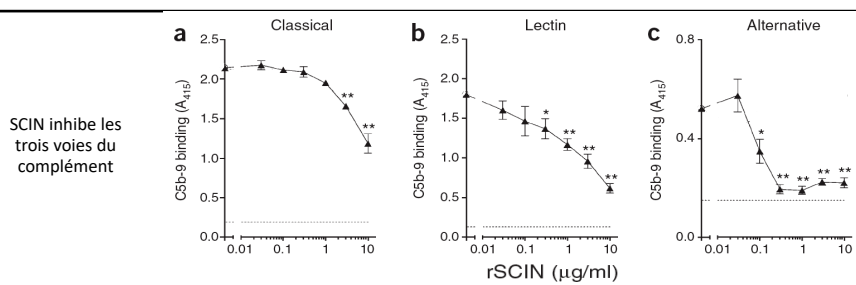
Mouse Whole Blood



INHIBITION DU COMPLÈMENT

Staphylococcal Complement inhibitor (SCIN)

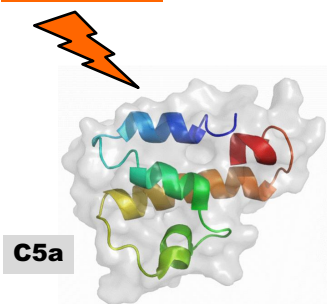
Rooijackers et al. Nature Immunol. 2005, 6, 920



SCIN se lie et inactive la convertase C3 (C3bBb)

INHIBITION DU COMPLÉMENT

PEPTIDASE



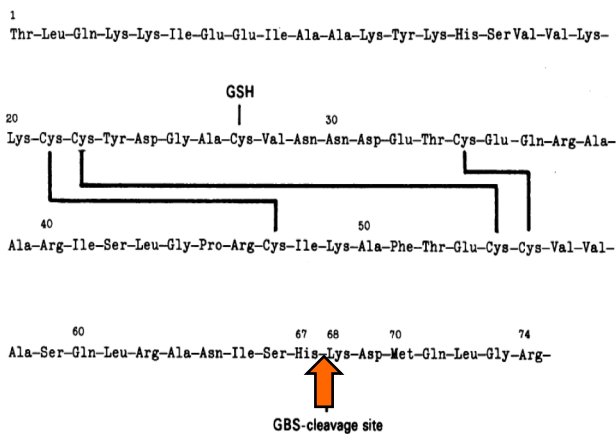
C5a

Humain, singe, bovin
MAIS PAS
Souris, rat, lapin, cobaye

Biochem. J. (1991) 273, 635-640 (Printed in Great Britain)

Group B streptococci inactivate complement component C5a by enzymic cleavage at the C-terminus

John F. BOHNSACK,*†§ Karl W. MOLLISON,‡ Alexander M. BUKO,‡ James C. ASHWORTH*† and Harry R. HILL*†

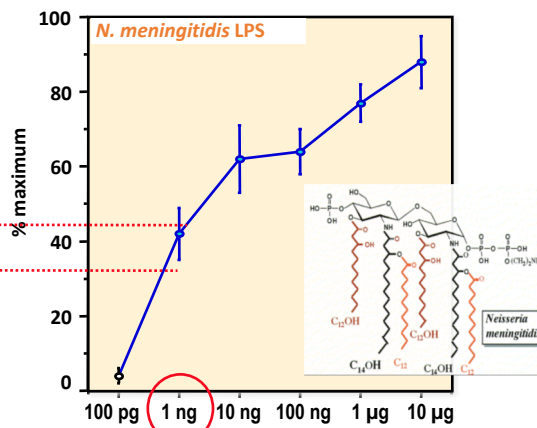
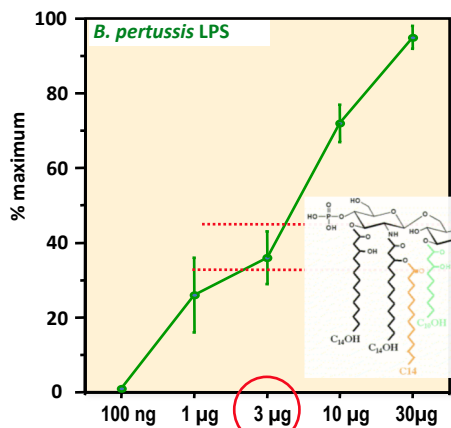


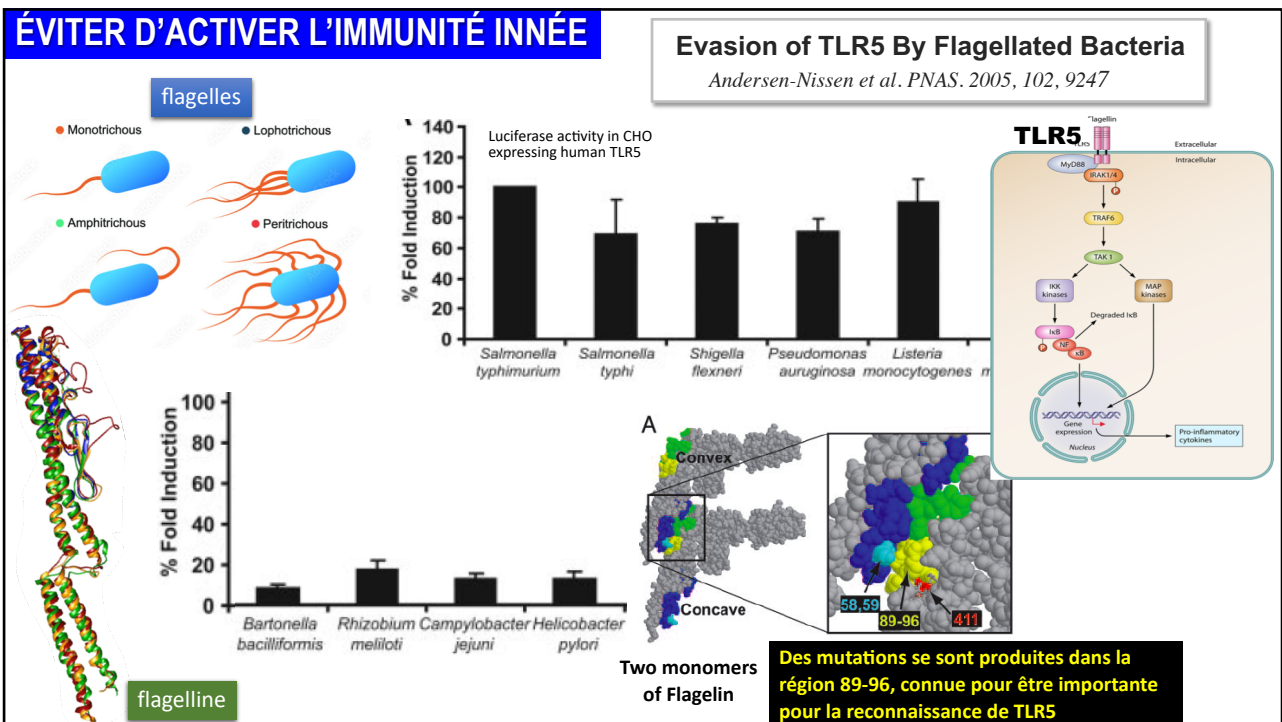
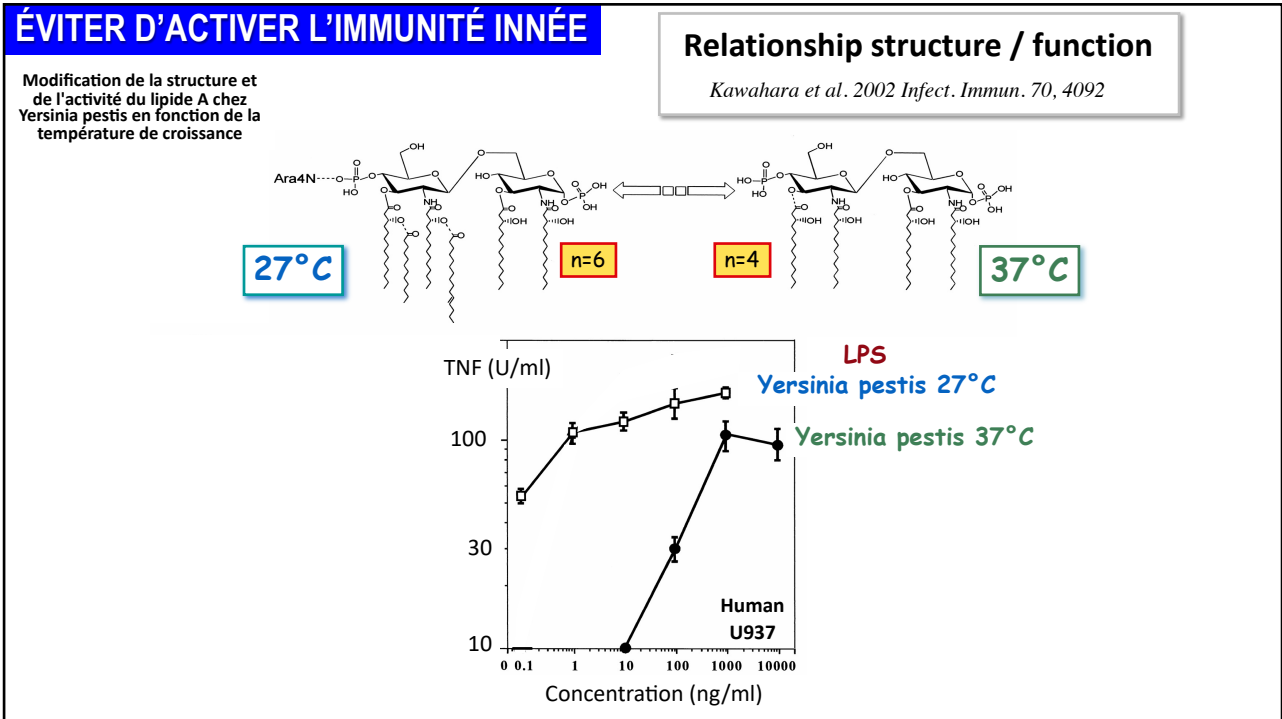
ÉVITER D'ACTIVER L'IMMUNITÉ INNÉE

Activity of endotoxin depends upon their bacterial origin

Cavaillon et al. NATO ASI Series, 1987; 139: 395

Bioactivité de l'IL-1 dans les surnageants de monocytes humains

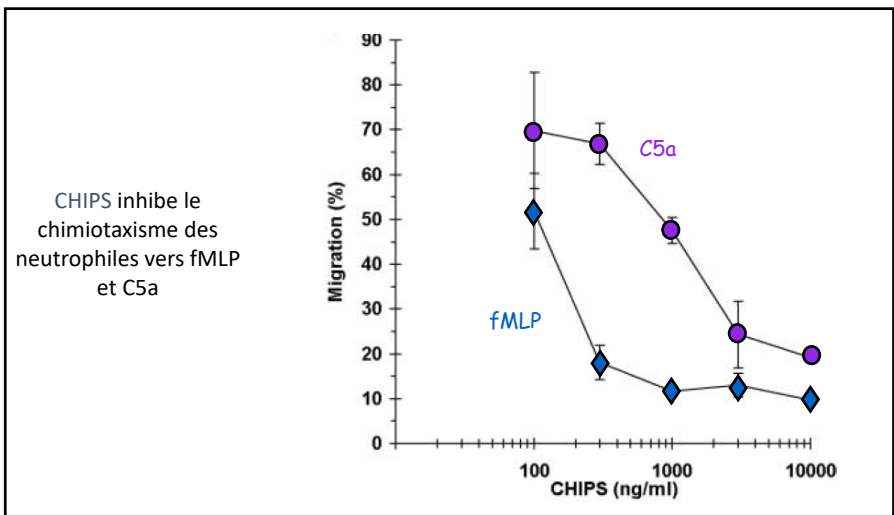




EMPÊCHER LE RECRUTEMENT CELLULAIRE

Chemotaxis Inhibitory Protein of *Staphylococcus aureus* (CHIPS)

De Haas et al. J. Exp. Med. 2004, 199, 687

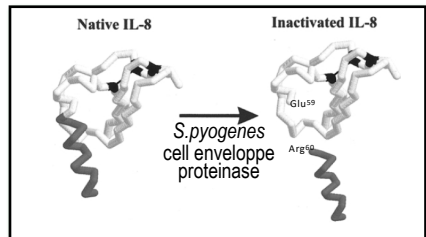
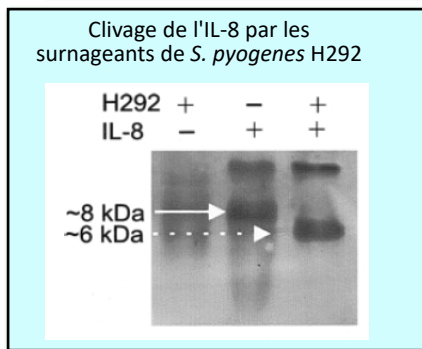
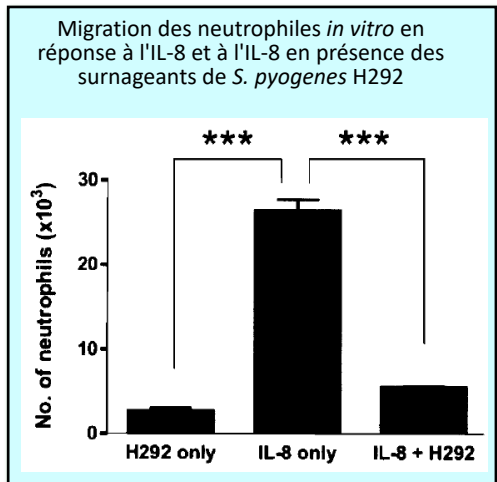


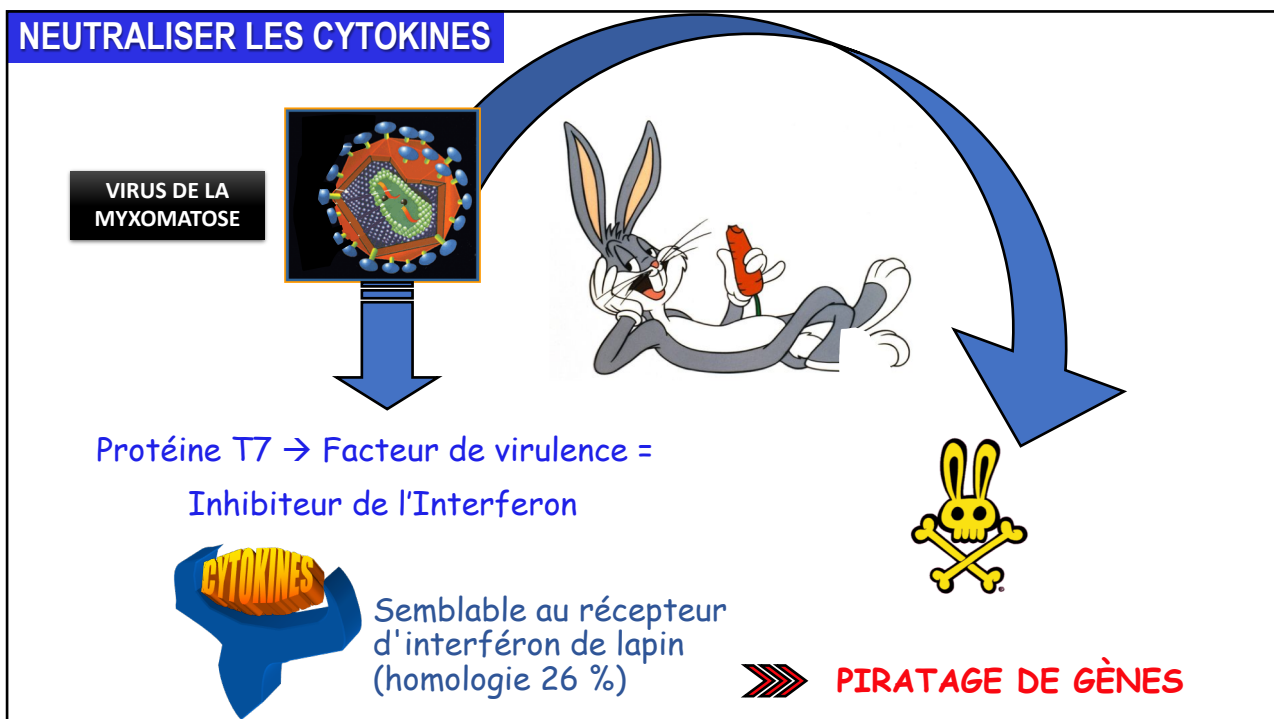
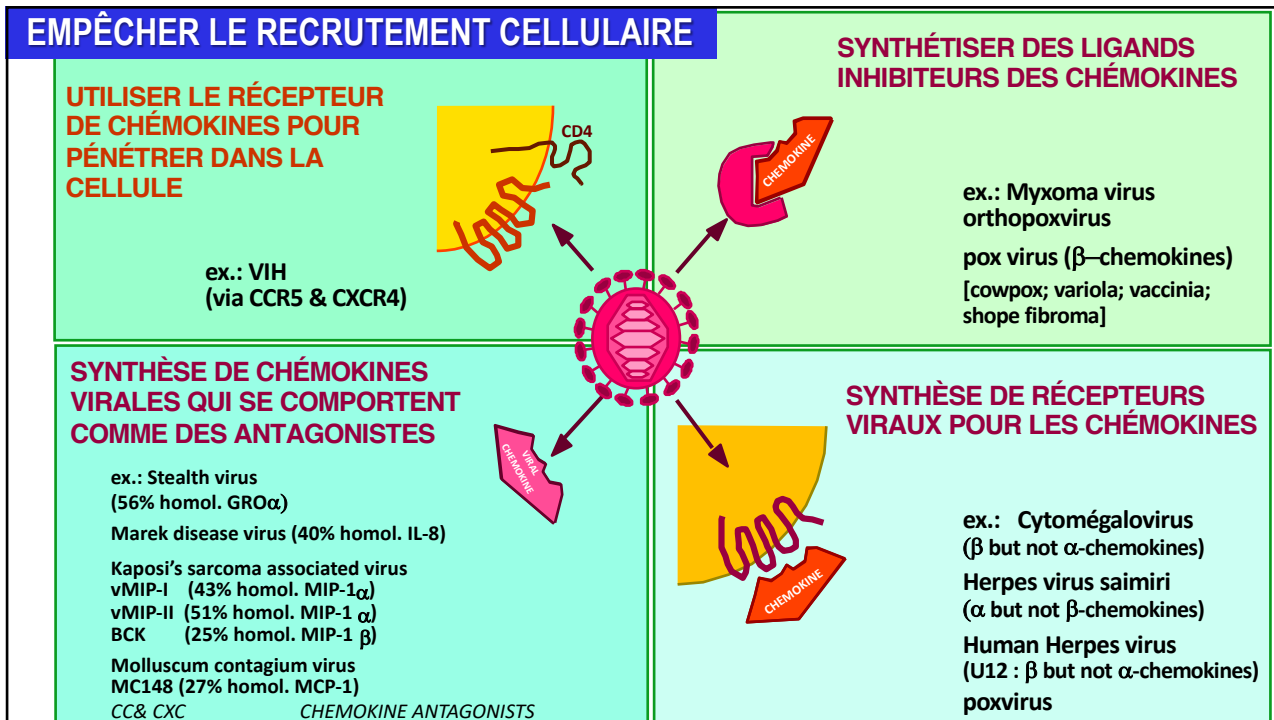
EMPÊCHER LE RECRUTEMENT CELLULAIRE

Inactivation of IL-8 by *Streptococcus pyogenes*


Edwards et al. J. Infect. Dis. 2005, 192, 783

La fasciite nécrotisante mortelle causée par *Streptococcus pyogenes* est caractérisée par un manque de neutrophiles au site de l'infection



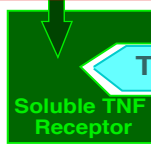


NEUTRALISER LES CYTOKINES



**PIRATAGE DE GÈNES
PAR LES VIRUS**

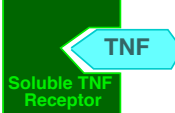
	Identity	TNF R I	TNFR II
MYXOMA VIRUS T2	~ 40% identity in the cystein-rich domains		
SHOPE FIBROMA VIRUS T2		38 %	29%



TNF

la maladie virale chez les lapin infectés par le myxoma virus T2 déficient est significativement atténuée

Upton et al. Virology 1991, 184, 370
Smith et al. Bioch. Biophys. Res. Comm. 1991, 176, 335



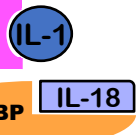
TNF

Le virus Ectromelia est un agent pathogène naturel virulent de la souris qui provoque la variole de la souris.

Les virus de l'Ectromelia expriment les Récepteurs solubles du TNF et de l'IL-1 et protéine de liaison à l'IL-18

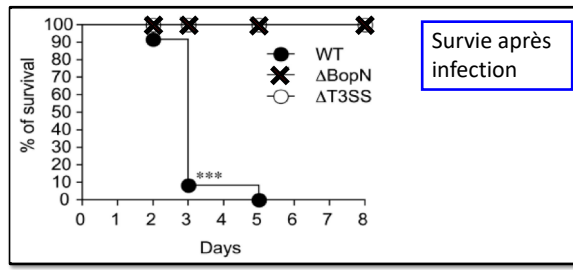
Soluble IL-1 R

IL-18BP



Smith et al. J Virol. 2000; 74: 8460-71.

EMPÊCHER LA PRODUCTION DES CYTOKINES

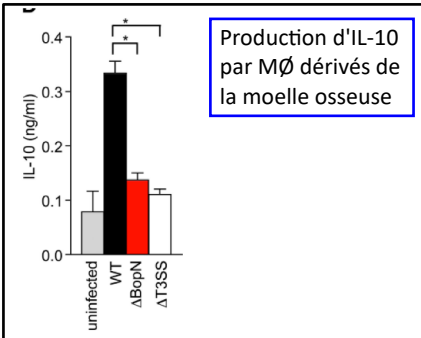


Survie après infection

Days	WT (●)	ΔBopN (×)	ΔT3SS (○)
2	90	100	100
3	10	100	100
4	10	100	100
5	0	100	100
6	0	100	100
7	0	100	100
8	0	100	100

Bordetella evades the host immune system by inducing IL-10, via BopN an effector molecule through type III secretion system

Nagamatsu et al. J. Exp. Med. 2009, 206,3073

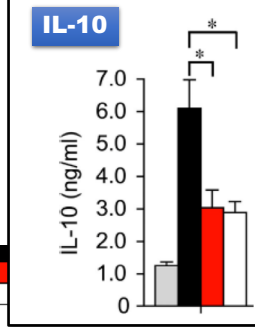


Production d'IL-10 par MØ dérivés de la moelle osseuse

Group	IL-10 (ng/ml)
uninfected	~0.08
WT	~0.33
ΔBopN	~0.15
ΔT3SS	~0.12

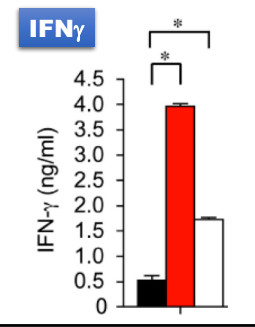
IN VIVO : Homogénats de poumons (J2)

IL-10



IL-10 (ng/ml)

IFN γ

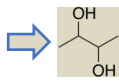


IFN- γ (ng/ml)

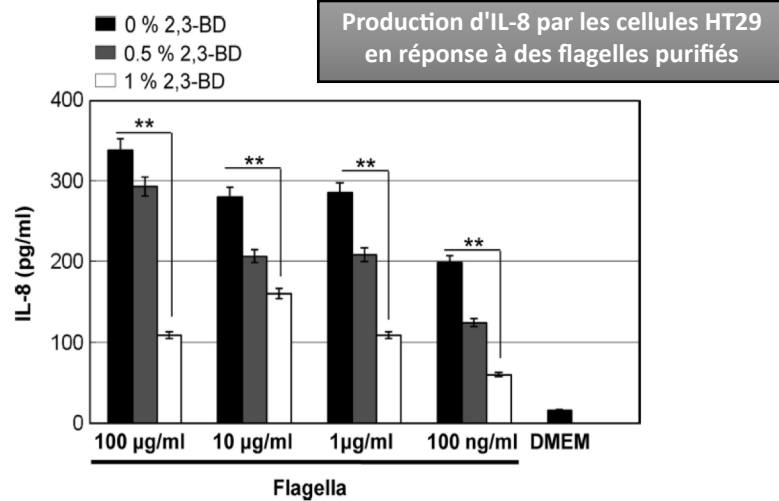
EMPÊCHER LA PRODUCTION DES CYTOKINES

Suppressed induction of inflammatory cytokines by a metabolite reduced by *Vibrio cholerae* O1 in cultured host cells

Bari et al. Infect. Immun. 2011, 79, 3149



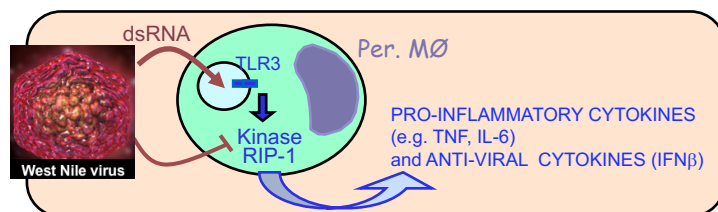
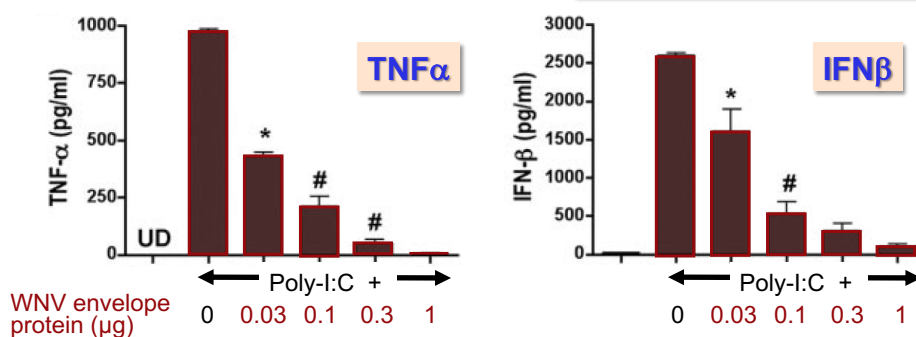
2,3-butanediol (2,3-BD)

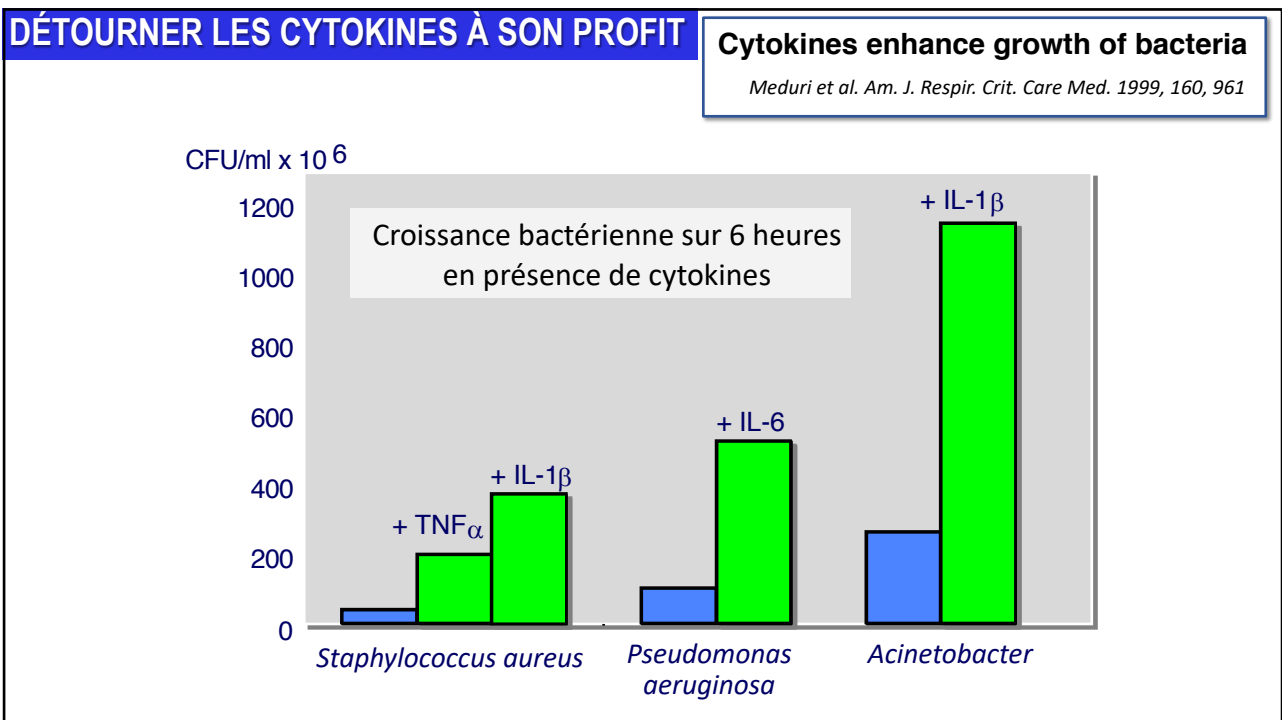
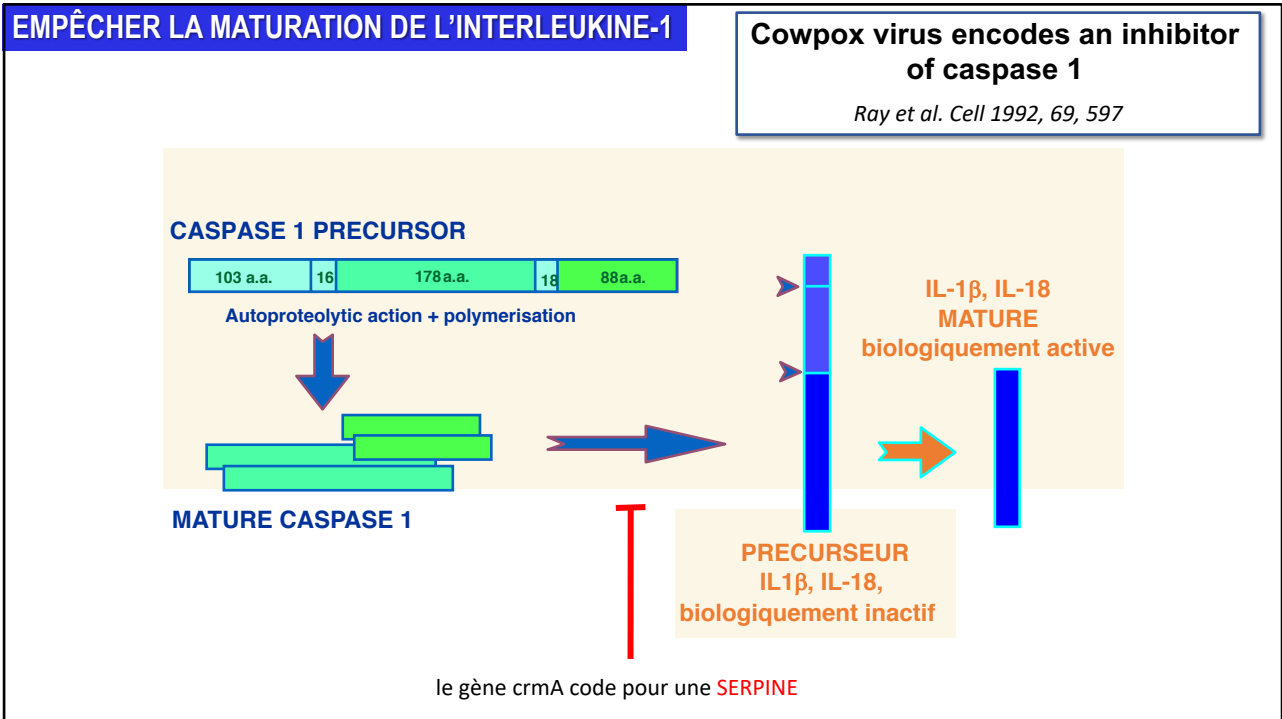


EMPÊCHER LA PRODUCTION DES CYTOKINES

West Nile Virus Envelope Protein Inhibits dsRNA-Induced Innate Immune Responses

Arjona et al. J. Immunol. 2007, 179, 8403

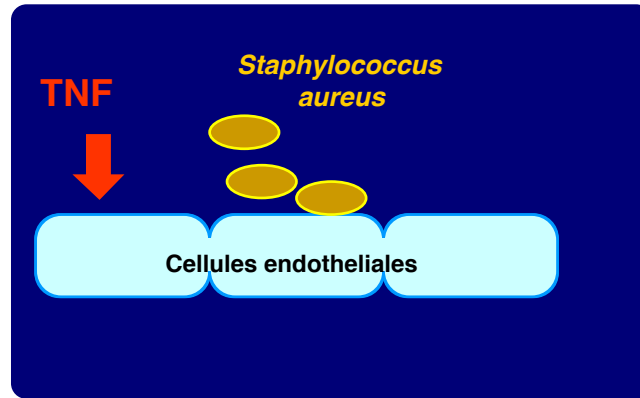




DÉTOURNER LES CYTOKINES À SON PROFIT

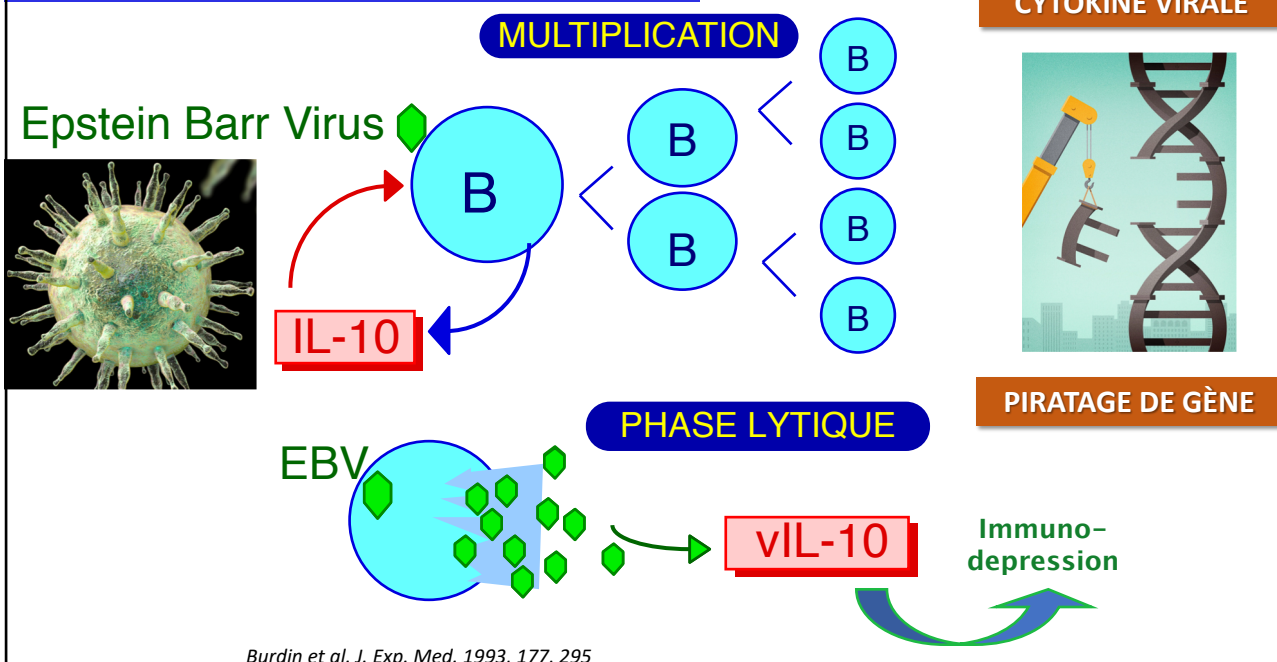
Induction of bacterial adherence by cytokines

Cheung et al. Infect. Immun. 1991, 59, 3827.



Le TNF produit en réponse à l'infection favorise l'adhésion de *Staphylococcus aureus* aux cellules endothéliales humaines

DÉTOURNER LES CYTOKINES À SON PROFIT



Burdin et al. J. Exp. Med. 1993, 177, 295

