

université  
PARIS-SACLAY

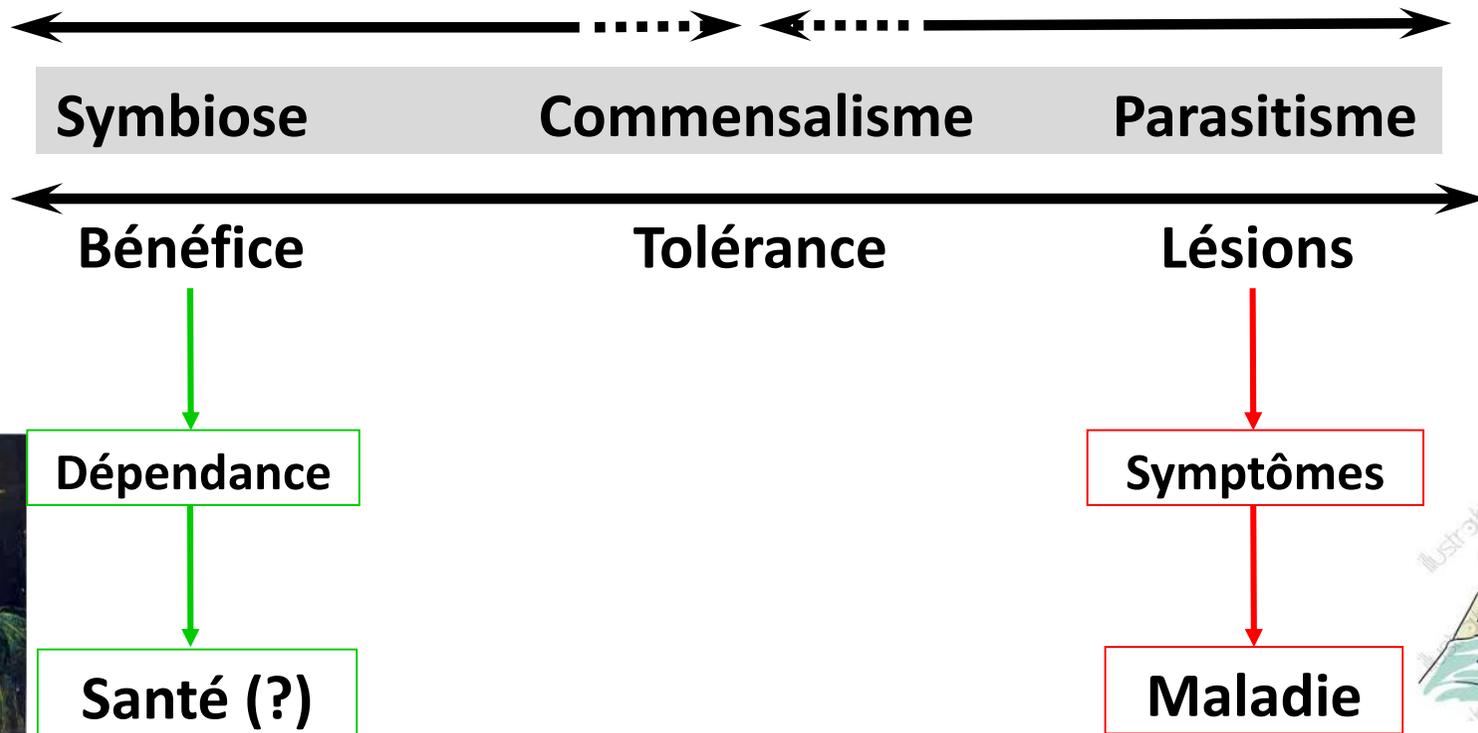
FACULTÉ DE  
PHARMACIE

UE 3A Sciences biologiques 1  
Bactériologie générale

**Cours 4 – Processus infectieux**

Pr Claire Janoir ([claire.janoir-jouveshomme@universite-paris-saclay.fr](mailto:claire.janoir-jouveshomme@universite-paris-saclay.fr))

# Relation hôte-pathogène



- ❑ **Mutualisme, symbiose** : association entre 2 organismes avec **bénéfice mutuel**
- ❑ **Commensalisme** : association entre 2 organismes où l'un peut être bénéficiaire mais sans effet sur l'autre.

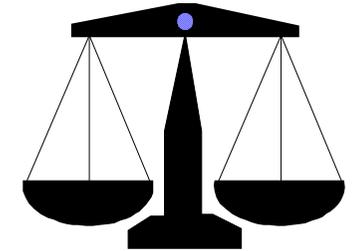
Les bactéries des microbiotes humains sont des bactéries symbiotiques ou commensales de l'homme

- ❑ **Parasitisme** : relation entre 2 organismes où l'un vit au dépend de l'autre qui peut subir des **dommages**

L'installation (colonisation) d'une bactérie pathogène dans une niche spécifique chez l'humain peut être inapparente (aucun symptôme)= **portage sain**, ou se traduire par des manifestations cliniques (aiguës ou chroniques) = **infection** (maladie infectieuse).

**Cette évolution dépend à la fois de facteurs bactériens et de facteurs d'hôte, donc de l'interaction hôte-bactérie**

# Facteurs intervenant dans les relations hôte-bactérie



- ❑ **Relation « dynamique »**
- ❑ **« Forme » de l'hôte**
  - Résistance ou sensibilité (état des mécanismes de défenses, dont ses microbiotes endogène)
  - Facteurs environnementaux : nutrition, stress, médicaments
- ❑ **Virulence (ou pathogénicité) du micro-organisme**
  - Capacité d'un micro-organisme à causer une infection
  - Dépend de la capacité de croissance du micro-organismes et de sa capacité à produire des facteurs de virulence

**Facteur qui contribue au potentiel pathogène d'un micro-organisme**

**Un pathogène strict est capable d'entraîner une maladie chez n'importe quel hôte**  
**Un pathogène opportuniste est capable d'entraîner une maladie chez un hôte fragilisé**

# **Processus infectieux et facteurs de virulence bactériens**

# Schéma global du processus infectieux

- Étape de **contamination** : origine des bactéries, porte d'entrée ?
  
- Étape de **colonisation**
  - Adhésion aux tissus cibles
  - Échappement aux défenses de l'hôte
  - Multiplication
  - Formation de biofilm
  
- **Lésions** de l'hôte
  - Sécrétion/libération de **toxines**, enzymes hydrolytiques
  - Invasion
  - Sécrétion/libération de composés pro-inflammatoires

# Origine des bactéries

- ❑ **Bactéries exogènes, présentes dans différents réservoirs :**
  - Environnementaux : eau, sol, air, aliments
  - Animaux (→ anthroozoonose)
  - Homme (bactéries strictement humaines)
- ❑ **Bactéries commensales (microbiotes)**
  - Acquisition des facteurs de virulence
  - Changement de niche



Microbiote digestif



Tractus urinaire

# Portes d'entrée

Porte d'entrée muqueuse, sans effraction (muqueuses digestive, respiratoire, uro-génitale)

Porte d'entrée cutanée ou muqueuse après effraction (accidentelle, post-opératoire)

**Infection localisée ou systémique**

**Infection localisée au niveau de la porte d'entrée**  
(peau, tractus respiratoire, digestif,...)

**Signes cliniques essentiellement localisés ; fièvre possible**

**Infection généralisée après franchissement des barrières** (peau, muqueuse), **dissémination sanguine (bactériémie)** avec atteinte possible d'organes/tissus profonds

**Signes cliniques généraux**

# Facteurs de virulence bactériens

Un facteur de virulence est un composé constituant la bactérie ou sécrété par elle, jouant un rôle dans le processus infectieux

- ❑ **Adhésines**
- ❑ **Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte**
- ❑ **Facteurs d'adaptation à l'hôte favorisant la multiplication de l'hôte**
  - Sidérophores, protéines de réponse au stress,...

➡ **Étape de colonisation**

- ❑ **Toxines et/ou invasives**

➡ **Lésions de l'hôte**

# Processus d'adhésion

- ❑ **L'adhésion est un ensemble des phénomènes physico-chimiques, mécaniques et biologiques permettant à une bactérie à se fixer très fermement à une surface cellulaire ou inerte, de façon durable.**

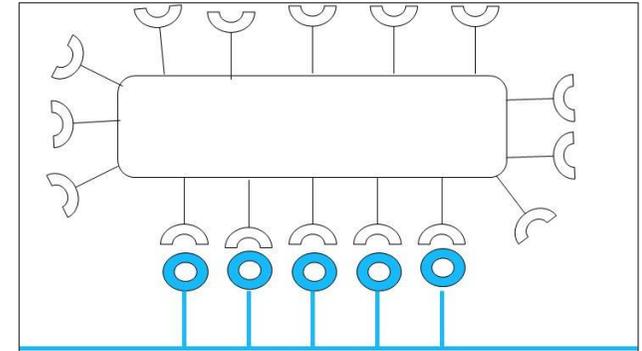
**L'attachement peut être spécifique ou non (liaisons faibles).**

**Un attachement spécifique est lié à des interaction de type ligand / récepteur**

Structures bactériennes impliquées : adhésines (généralement de nature protéique)

- ❑ **Mécanisme finement régulé par l'environnement (température, pH...)**
- ❑ **Différents types d'adhésines**

# Les adhésines fimbriales (pili)



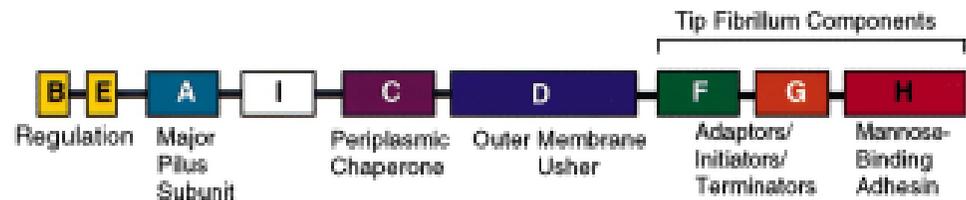
- ❑ **Présentes chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif**
- ❑ **En grande quantité** (→ 1000/bactérie)
- ❑ **Structure**
  - Tubes minces et droits (1 à 3mm)
  - Polymère d'une SU = « piline » (auto-assemblage en hélice)
  - Portant une SU à rôle d'adhésine à l'extrémité
- ❑ **Il existe plusieurs classes, en fonction de leur mode d'assemblage**

# Les adhésines fimbriales (pili)

## □ Pili de type I

- Structure ubiquitaire (nombreuses souches de *E. coli* commensales et pathogènes, autres Enterobacteries, ...)
- Fonctions : adhésion spécifique, formation de biofilms, récepteur de bactériophages, ...

### ■ Adhésine FimH



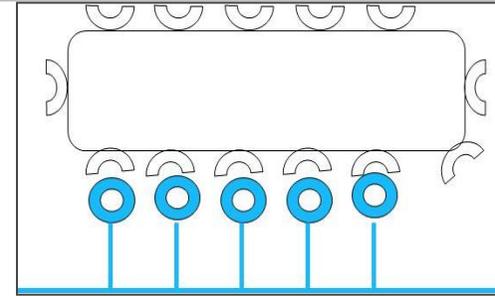
### ■ Importance de la spécificité de FimH

- Récepteur pour toutes les souches : résidu tri-mannose (fréquent sur les cellules épithéliales digestives)
- Variants FimH : affinité particulière pour les résidus mono-mannose des cellules épithéliales de la vessie → souches UPEC

➡ spécificité particulière de l'adhésine → **tropisme bactérien**



# Les adhésines non fimbriales



- ❑ « **MSCRAMMS** » (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules)
  - Protéines essentiellement présentes chez les bactéries à Gram positif
  - Liaison avec des composants de la MEC, du sérum ou des tissus
  - L'exemple de *Staphylococcus aureus* :
    - Protéines de liaison au fibrinogène
    - Protéines de liaison à la fibronectine
    - Protéines de liaison au collagène
  
- ❑ **Protéines de la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif**
  
- ❑ **Structures complexes à rôle d'adhésine**

# Les récepteurs cellulaires

## □ Mucines du mucus

- Mucines : glycoprotéines de haut PM
- Récepteurs : partie osidique
- Rôle de l'adhérence au mucus
  - première ligne de défense de l'organisme (piégeage des bactéries pathogènes)
  - première ligne d'adhésion des bactéries

## □ Les cellules épithéliales

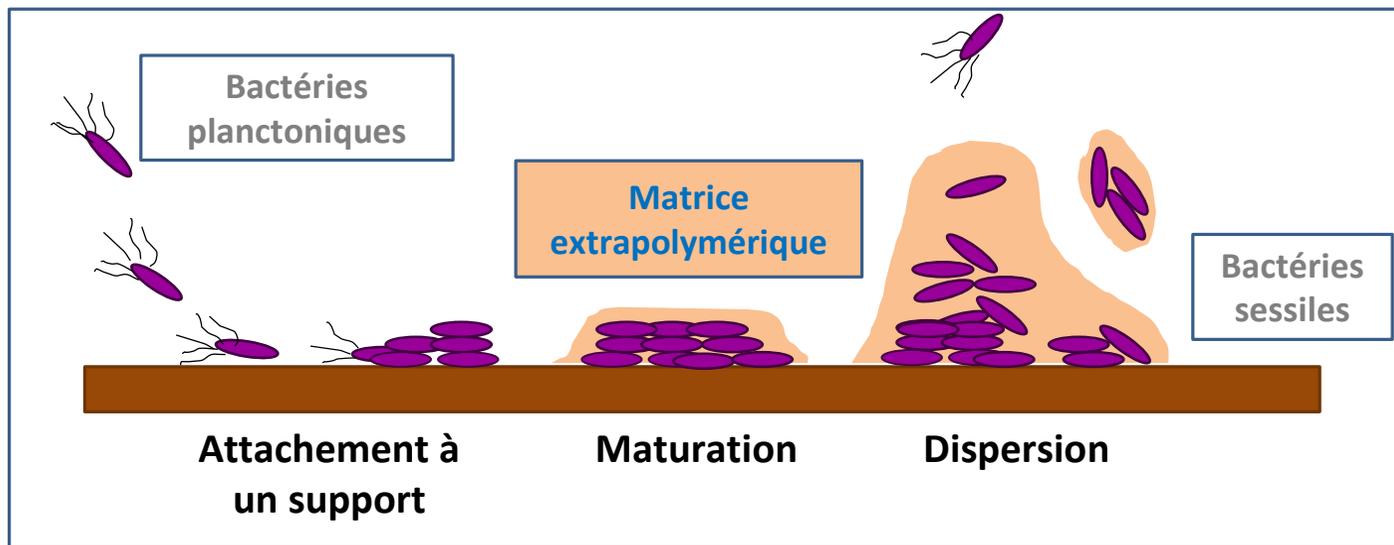
- Récepteurs : sucres des glycoprotéines, protéoglycanes, glycolipides.
- Structures apicales et/ou basolatérales

## □ Composants de la matrice extracellulaire

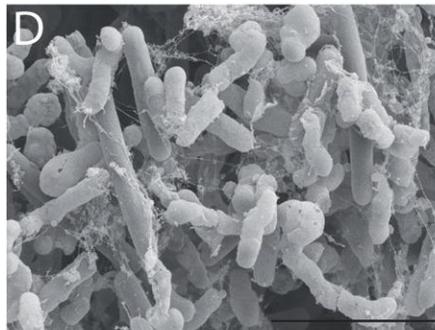
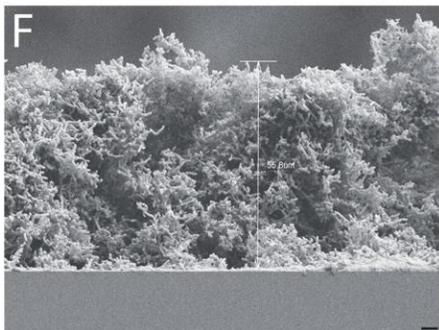
- Récepteurs des MSCRAMMs

# Adhésion et biofilm (1)

- L'adhésion peut être la première étape de la formation d'un biofilm



Principales étapes de la formation d'un biofilm



Biofilm de *Clostridioides difficile*  
(microscopie électronique à balayage)

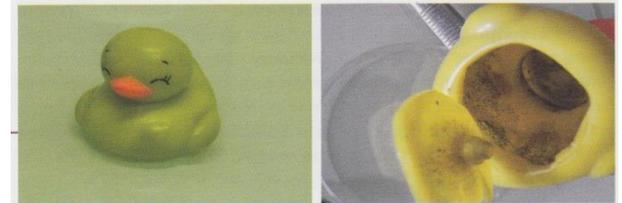
# Adhésion et biofilm (2)

Un biofilm est une **communauté** de micro-organismes englobés dans une **matrice extrapolymerique** (composée de polysaccharides, protéines, ADN) associée ou non à une surface vivante ou inerte.

Un biofilm peut être mono-espèce ou pluri-espèces. Dans la nature, les biofilms sont majoritairement pluri-espèces.

## ❑ Structure ubiquitaire

- Environnement naturel (rivières), industriel (fermenteurs), domestique (cbrosses à dent, canalisations, ...)
- *In vivo* (plaque dentaire ; matériels implantables...)



## ❑ Caractéristiques des bactéries des biofilms

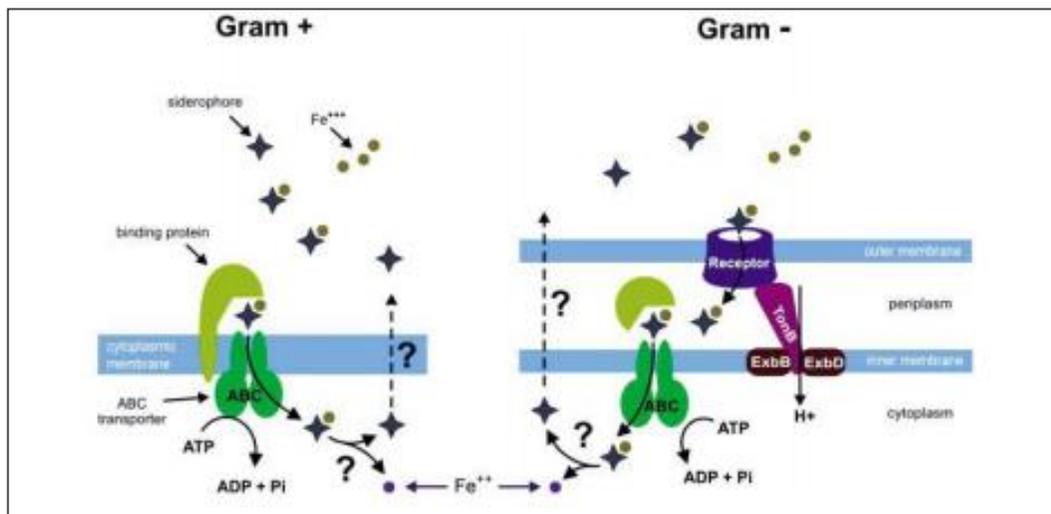
- Métaboliquement peu actives
- Résistance ou tolérance (antibiotiques, antiseptiques, défenses de l'hôte) : état métabolique particulier des bactéries, imperméabilité relative de la matrice, ...

# Captation du fer

## □ Nombreux systèmes

La croissance bactérienne optimale nécessite une concentration de fer de  $10^{-7}$ - $10^{-5}$  M ;  
concentration biodisponible chez l'hôte  $\approx 10^{-24}$  M

### ■ Sidérophores : capture du fer sous forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ )



Sécrétion et internalisation des sidérophores

L'excès de fer génère des composés toxiques pour la bactéries →  
régulation très fine pour assurer  
son homéostasie

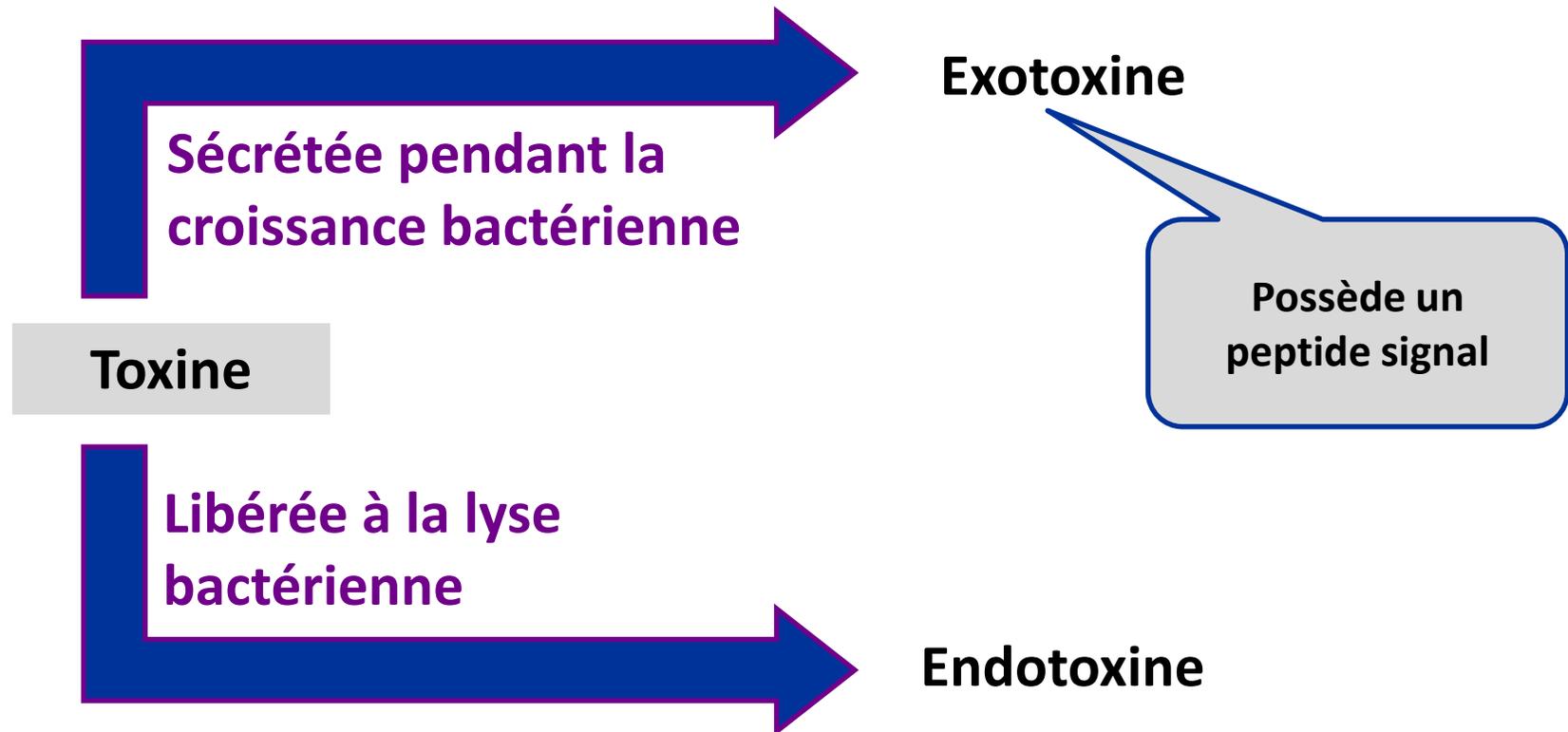
### ■ Hémolysines

# Les toxines (1)

- ❑ **Une toxine est un composé (souvent de nature protéique) qui exerce, à des concentrations très faibles, un effet toxique sur une cellule, un tissu ou organe, et qui peut entraîner le décès d'un organisme vivant**
  
- ❑ **Produites par un grand nombre d'organismes vivants : eucaryotes, bactéries ; certaines toxines bactériennes sont les poisons les plus puissants au monde**
  
- ❑ **Les toxines bactériennes sont très diversifiées en termes de :**
  - Taille et structure
  - Mécanisme de libération et mécanismes d'action
  - Cible

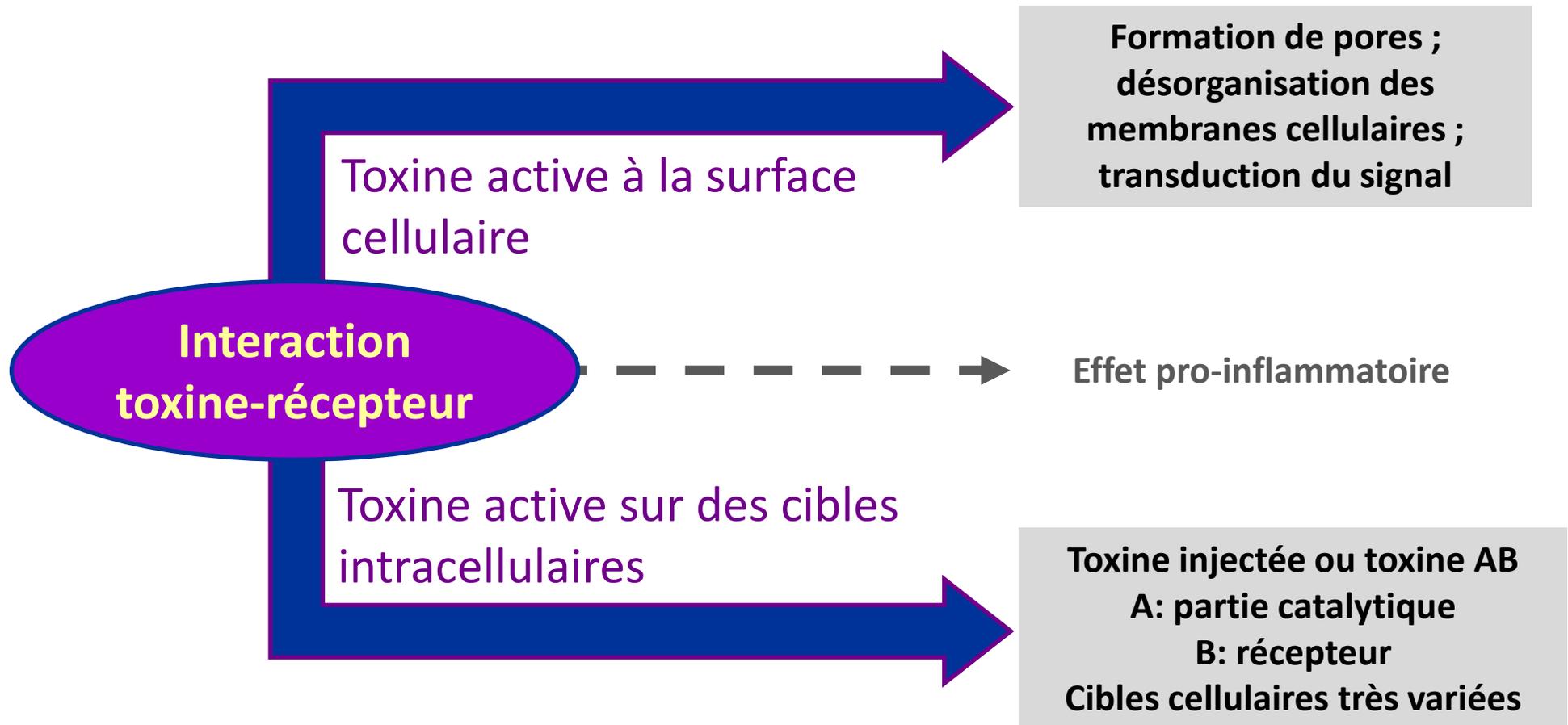
# Les toxines (2)

- Classification des toxines en fonction de leur **mode de libération**



# Les toxines (3)

- Classification des toxines en fonction de leur **mode d'action**



# Toxines actives à la surface cellulaire

## □ Plusieurs mécanismes d'action

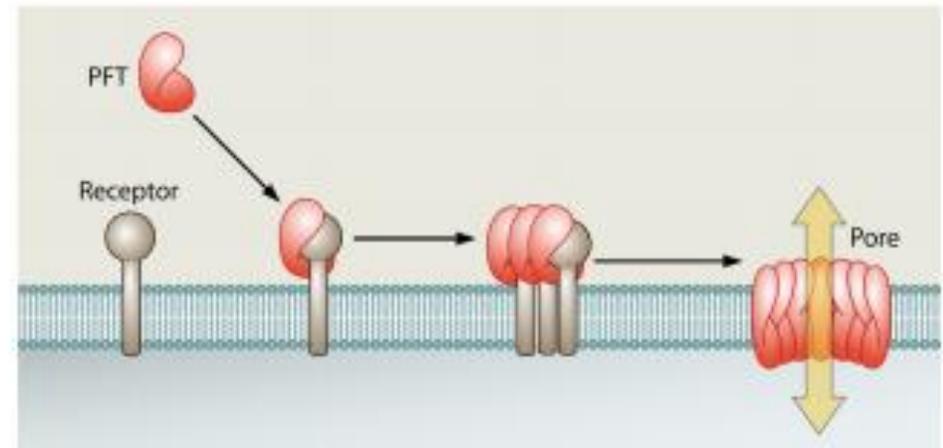
### ■ Toxine induisant la transduction d'un signal

Exemple : enterotoxine thermostable (STa) de *Escherichia coli*

### ■ Les toxines formant des pores ( $\approx 30\%$ des toutes les toxines bactériennes)

Exemple : pneumolysine de *Streptococcus pneumoniae*

Les "pore forming toxins" PFTs sont des protéines hydrophiles ; après liaison à un récepteur spécifique (protéine de surface, lipides dont le cholestérol), elles s'oligomérisent et s'insèrent dans la bicouche lipidique en créant un pore.



Los et al., MMBR, 2013

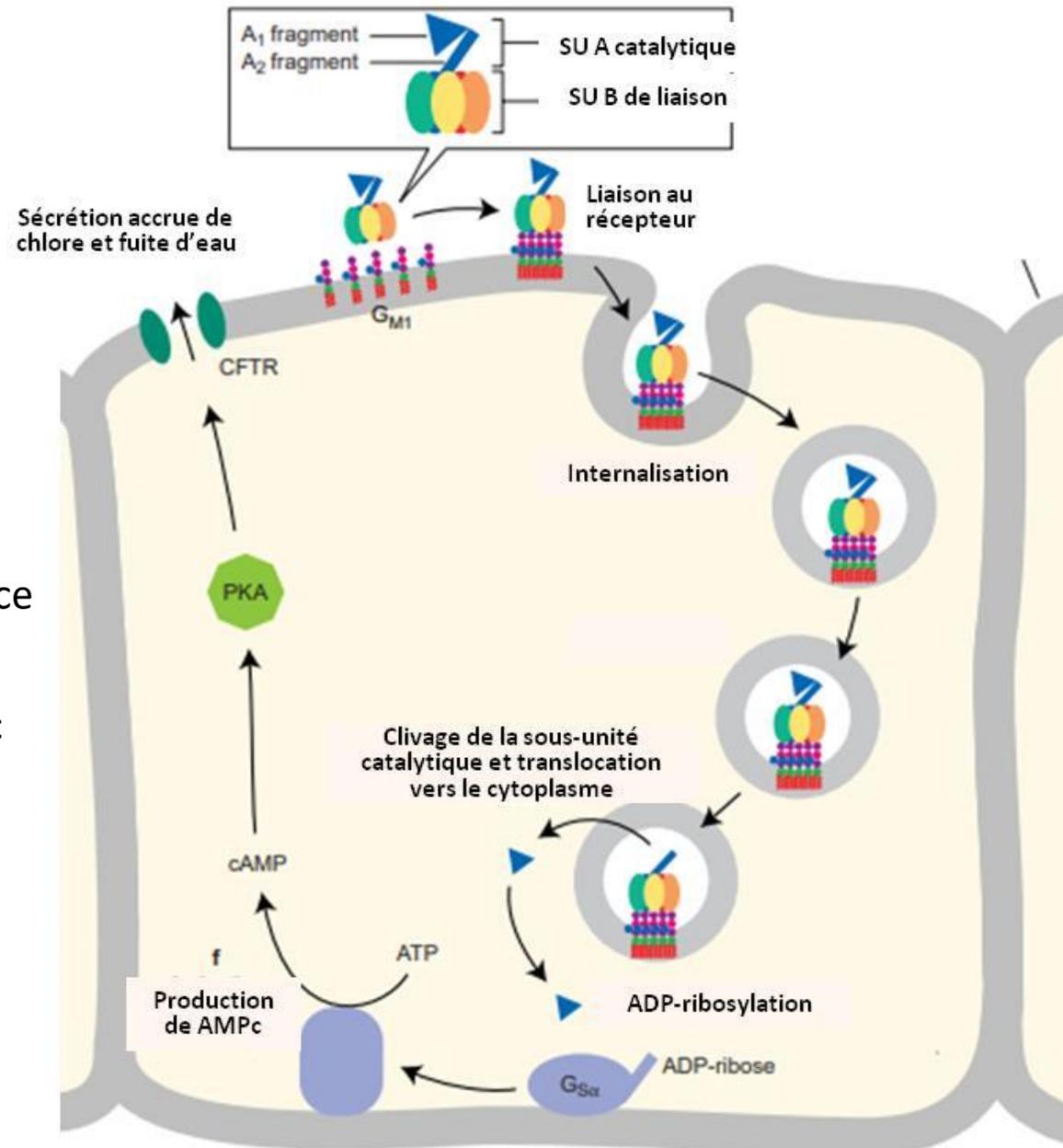
# Toxines à cible intracellulaire

## □ Mécanisme d'action global

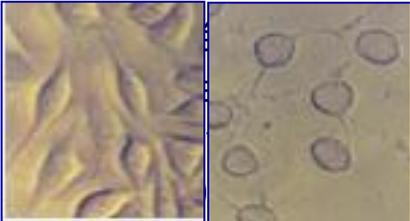
- **Ces toxines pénètrent dans la cellule** et vont modifier une cible intracellulaire par voie enzymatique
- Constituées d'au moins **3 domaines** : domaine de liaison, domaine de translocation, domaine enzymatique actif ;
- Leur mécanisme d'action implique **4 étapes** :
  - **reconnaissance d'un récepteur spécifique** par le domaine de liaison
  - **internalisation** dans des vésicules d'endocytose
  - **passage du domaine actif dans le cytosol**, grâce au domaine transmembranaire de translocation, qui forme un pore dans la membrane de la vésicule
  - **modification** de la cible intracellulaire par le domaine catalytique
- Toxines très diverses en termes de structure, d'action enzymatique et de cibles intracellulaires ; elles sont à l'origine d'**effets très différents**

## Exemple : mécanisme d'action de la toxine cholérique

- **ADP-ribosylation** d'une protéine régulatrice de la production de AMPc
- Augmentation de la concentration d'AMPc et phosphorylation de PKA
- **Ouverture de canaux Cl<sup>-</sup> ; fuite d'eau**



## ❑ Autres exemples de toxines à cibles intracellulaires

| Toxine /bactérie  | Cible intracellulaire                        | Mécanisme action                              | Effet sur la cellule  |
|---|--|---|---|
| <b>Toxine diphtérique</b><br>( <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ) | EF-2 (facteur d'élongation de la traduction) | ADP-ribosylation                              | Arrêt synthèse protéique → mort cellulaire  |
| <b>Toxine botulique</b><br>( <i>Clostridium botulinum</i> )         | Protéine spécifique des motoneurones         | Protéase                                      | Blocage de la transmission synaptique de l'acetyl choline                             |
| <b>Toxine de Shiga AB5</b> ( <i>Shigella dysenteriae</i> )          | ARN ribosomal 28S                            | N-glycosidase (excision A4324 = dépurination) | Arrêt synthèse protéique → mort cellulaire  |
| <b>Toxines TcdA et TcdB</b><br>( <i>Clostridioides difficile</i> )  | Protéines régulatrices G (Rho et Rac)        | Glycosylation                                 |  |

# Les toxines (4)

## □ Notion de tropisme toxinique

**La spécificité des cibles des toxines est très variable :**

- Toxine diphtérique (*Corynebacterium diphtheriae*) : ensemble des cellules eucaryotes
- Toxines botulique (*Clostridium botulinum*) et tétanique (*Clostridium tetani*) : motoneurones
- Toxine cholérique (*Vibrio cholerae*) : entérocytes

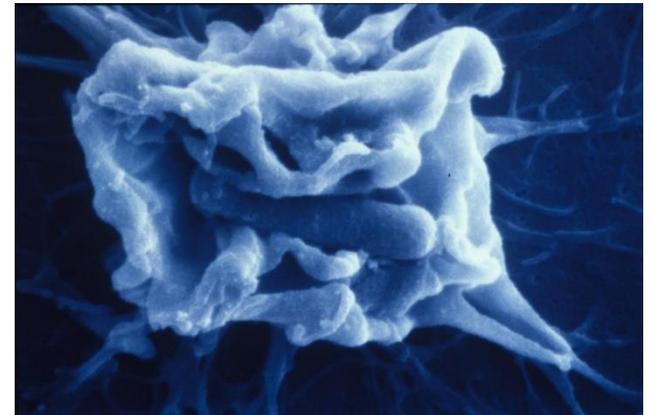
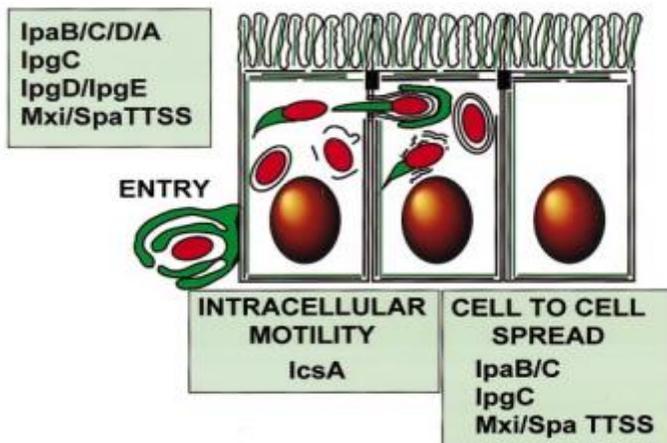
**➡ La spécificité de cible dépend du récepteur cellulaire de la toxine et définit le tropisme de l'infection.**

# Les toxines (5)

- **La production de toxine est très variable en fonction des bactéries**
  - Certaines bactéries exercent leur pouvoir pathogène **exclusivement** par la production de toxines ; exemples :
    - *Vibrio cholerae*
    - *Clostridioides difficile*
  - Pour d'autres bactéries, la production de toxine n'est qu'un facteur parmi d'autres impliqués dans leur pouvoir pathogène ; exemple :
    - *Streptococcus pneumoniae* (pneumolysine)
  - Certaines toxines sont associées à une maladie particulière, mais ne sont pas produites par toutes les souches de l'espèce ; exemple :
    - Toxine érythrogène associée à certaines souches de *Streptococcus pyogenes* → scarlatine
  - Certaines bactéries hébergent plusieurs gènes de toxines et les expriment différemment en fonction de la pathologie ; exemple :
    - *Staphylococcus aureus* ; *Escherichia coli*

# L'invasion cellulaire (1)

- Elle permet aux bactéries d'échapper à un environnement hostile :
  - Contraintes physiques et chimiques (pH, flux liquidien,...)
  - Défenses de l'hôte : Ac et phagocytose
- Mécanisme général
  - Adhésion (invasines) → modification de voies de signalisation cellulaire
  - Réarrangement du cytosquelette
  - Entrée du pathogène dans la cellule
  - Réplication et/ou dissémination à d'autres cellules



## Invasion des cellules épithéliales par Shigella

(Pizarro-cerda, Cell, 2006 ; Sansonetti, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001)

# L'invasion cellulaire (2)

## □ Bactéries intracellulaires facultatives

- Peuvent se développer sur des milieux *in vitro*
- Exemples : *Shigella*, *Listeria*

## □ Bactéries intracellulaires strictes

- Ne se multiplient que dans les cellules
- Possèdent généralement un petit génome (perte de fonctions)
- Exemples : *Mycoplasma*, *Chlamydia*

# Origine génétique des facteurs de virulence

## □ Bactérienne

- Gène isolé, commun ou non à toutes les souches de l'espèce
- **Ilôt de pathogénicité** : élément génétique de taille variable (10 à 200 kb), **présents chez des souches pathogènes d'une espèce et absent chez les souches non pathogènes de la même espèce**. Ces éléments sont reconnaissables grâce à plusieurs caractéristiques, notamment un GC% différent du reste du génome. Ils sont présents sur le chromosome ou sur un plasmide et code donc pour des facteurs de virulence (adhésines, toxines, ...)

## □ Phagique, par **conversion lysogénique** (cf. cours 3)

- La conversion lysogénique est **l'apport de caractères nouveaux** chez des bactéries infectées par un **bactériophage tempéré**
- Exemples : toxines cholérique, diphtérique, botulique, toxine érythrogène (*S. pyogenes*)

# Moyens de défense de l'hôte au niveau de la porte d'entrée

## □ Barrière mécanique

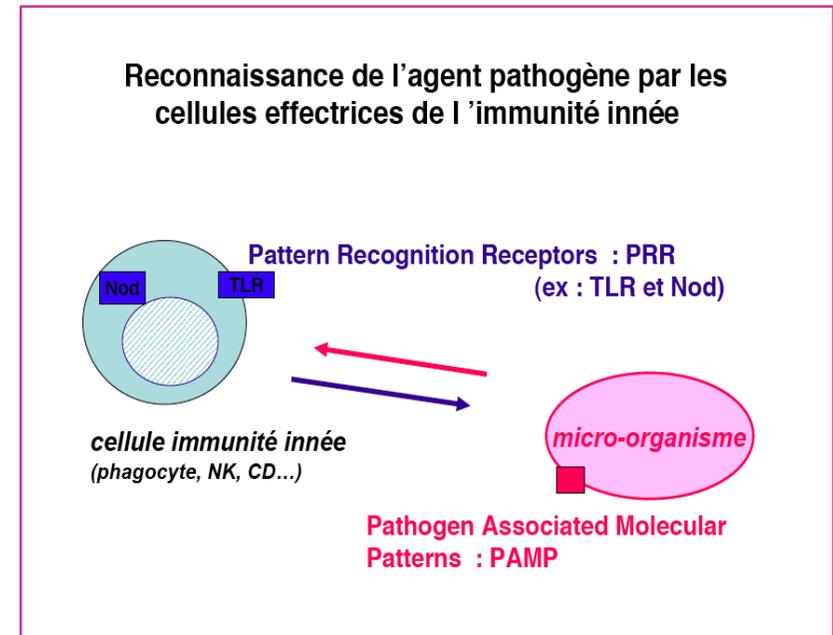
- Peau et muqueuses
- Épithélium

## □ Barrière chimique

- pH

## □ Barrière biologique

- Lysozyme et peptides antimicrobiens
- Protéases
- **Microbiotes**
- **Défenses immunitaires** : réponse innée et adaptative



Certains composés bactériens (PAMPs) sont fortement pro-inflammatoires et induisent une RI non contrôlée qui peut être délétère

# Rôle du microbiote intestinal dans la prévention des infections digestives : résistance à la colonisation

- ❑ Production de peptides antimicrobiens (bactériocines)
- ❑ Compétition nutritive
- ❑ Production de butyrate : source d'énergie pour les entérocytes
- ❑ Maturation de l'épithélium intestinal
  - Renforcement des jonctions cellulaires
  - Développement du mucus
- ❑ Immuno-modulation

Les bactéries du microbiote favorisent le développement des structures lymphoïdes

# Mécanismes d'échappement aux défenses de l'hôte : exemples

## □ Tolérance

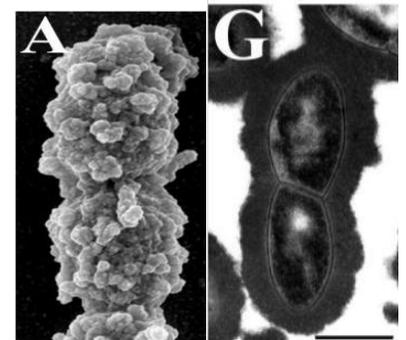
- Exemple : imitation des antigènes de l'hôte (méningocoque et acide sialique)

## □ Destruction des anticorps : IgA protéases

## □ Structures anti-phagocytaires : exemple de la capsule de *S. pneumoniae*

- En clinique, pas de souches non capsulées
- **Pouvoir anti-phagocytaire**

## □ Évitement des phagocytes : invasion cellulaire



# Fiches de systématique bactérienne

## ❑ Disponibles prochainement sur eCampus ; exemple : *S. aureus*

### Les staphylocoques

#### ❑ Taxonomie

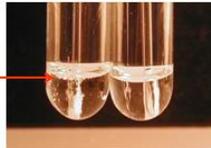
- Famille : *Staphylococcaceae*
- Genre : *Staphylococcus*

#### ❑ Plusieurs espèces > 40

- *S. aureus* : staphylocoque coagulase positive
- Staphylocoques coagulase négative : pathogènes opportunistes

#### ❑ Caractères généraux du genre *Staphylococcus*

- Cocci à Gram +
- Aérobie-anaérobie facultatif
- Catalase +
- Attaque du glucose par voie fermentative



48

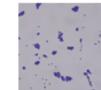
### *Staphylococcus aureus* (1)

#### ❑ Réservoir

- **Homme : peau et muqueuse**
  - 20 à 40% de porteurs au niveau du nasopharynx
  - Aisselles, mains
  - 10% femmes colonisées au niveau vaginal
- Environnement

#### ❑ Caractères bactériologiques

- Morphologiques
  - Groupement en amas, en grappes de raisins
- Cultureux
  - Non exigeant
  - Culture en présence de NaCl (7,5%) : milieu de Chapman (fermentation du mannitol présent dans la gélose)

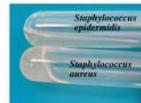


47

### *Staphylococcus aureus* (2)

#### ❑ Caractères biochimiques

- Espèce :
  - Coagulase libre
  - Récepteur au fibrinogène ( "coagulase liée" ou "clumping factor" )
  - Colonies pigmentées



47

### *Staphylococcus aureus* (3)

#### ❑ Nombreux facteurs de virulence

- **Protéines de surface impliquées dans la colonisation**
  - MSCRAMMs : protéines de liaison à la fibronectine, au collagène, au fibrinogène
- **Enzymes impliquées dans la dissémination**
  - Fibrinolysine
  - Dégradation des tissus (hyaluronidase, lipases)
- **Toxines → lyse cellulaire ; exemples**
  - Toxines formant des pores dans les membranes cibles
    - Exemple : Leucocidine de Panton-Valentine (LPV) (leucocytes, macrophages, activité dermonécrotique)
  - Entérotoxines A et B, thermostables : intoxication alimentaire
  - Exfoliatine : décollement intra-épidermique avec lésions bulleuses

**La production de ces facteurs de virulence dépend des souches de *S. aureus***

# Fin du cours de bactériologie

- ❑ QCM pour la note de CC (4 pts) : **jeudi 21 novembre matin**
- ❑ **Consignes pour l'examen**
  - **Porte sur le cours, les ED les TP**
  - **Consignes précises transmises (mail via eCampus) 2<sup>ème</sup> quinzaine de novembre**
  - **Des annales sont à disposition sur eCampus**
  - **Corrections d'annales lors de la séance de révision le 3 décembre (distanciel)**
- ❑ **Bon courage !!**