

Relation Hôte Pathogène

Facteurs de virulence des bactéries

Relation hôte-bactérie

Boudjerda Djamel

RELATION HOTE - BACTERIE

Objectifs pédagogiques :

- Connaître les principaux types de relation hôte-bactérie
- Connaître les principaux modes de transmission des bactéries à l'homme
- Connaître les principales caractéristiques de l'anatomie bactérienne et comprendre leur rôle dans le pouvoir pathogène des bactéries
- Connaître les principaux facteurs et mécanismes de la virulence bactérienne

1. Généralités – Définitions :

1.1 Types de survie des bactéries

- **Saprophytisme** : forme de nutrition permettant à un organisme d'utiliser des matières organiques en décomposition.
 - **Bactéries saprophytes** : une bactérie est saprophyte lorsqu'elle vit et se nourrit dans l'environnement (sol, eaux, surfaces).
 - **Commensalisme** : type d'association conduisant deux espèces différentes d'organismes à vivre ensemble, sans que l'une nuise à l'autre, et où parfois l'une des espèces se procure de la nourriture, une protection ou d'autres avantages.
 - **Bactéries commensales** : une bactérie est commensale lorsqu'elle vit au contact du revêtement cutané-muqueux d'un hôte sans entraîner de désordres. Les bactéries commensales proviennent soit de l'environnement (certaines bactéries saprophytes), soit d'autres hôtes (bactéries incapables de survivre en dehors de l'hôte).
- L'exposition de tout individu aux bactéries est inévitable. Dès la naissance, une flore bactérienne s'installe au niveau de la peau et des muqueuses et cette association constante de bactéries avec les surfaces au contact du milieu extérieur durera tout au long de la vie. Au cours de l'évolution, un système complexe de défense s'est mis en place pour éviter l'envahissement de l'individu par les bactéries. Un équilibre s'installe entre l'individu et les différentes **flores commensales de la peau et des muqueuses**. La flore est variable dans le temps en fonction de différents éléments (âge, alimentation, état de santé, antibiothérapie,...). Cette flore est source de certains nutriments et vitamines nécessaires à l'hôte et constitue une barrière écologique contre l'implantation de germes virulents (cf paragraphe 3.1).

- **Bactéries opportunistes** : certaines bactéries peuvent devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies (ex : immunodépression), mais ne donnent pas habituellement de maladie chez le sujet sain. Ces bactéries sont souvent des bactéries commensales (ex : entérocoque, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*), parfois des bactéries saprophytes de l'environnement (ex : *Pseudomonas aeruginosa*).

1.2 Notions de pouvoir pathogène et de virulence :

- **Bactéries pathogènes** : bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les mécanismes de défense sont normaux (ex : tuberculose, typhoïde, choléra).

- **Pouvoir pathogène ou pathogénicité d'une bactérie** : ensemble des mécanismes conditionnant le type de maladie dépendant d'une bactérie (**Notion qualitative**).

- **Virulence** : capacité de la bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante (**Notion quantitative**). Pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes (ex : *Shigella dysenteriae* est beaucoup plus virulente que *Shigella flexneri*, donnant une maladie (dysenterie bacillaire) plus sévère pour des doses infectantes très faibles).

Les bactéries pathogènes peuvent (pneumocoque, méningocoque, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*) ou non (*Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*) appartenir à la flore humaine commensale. Pour les bactéries « pathogènes » qui en réalité appartiennent à la flore commensale de l'homme, il existe en fait une susceptibilité individuelle liée à différents facteurs tels que l'âge ou le patrimoine génétique.

1.3 Classification des interactions hôte-bactéries:

- **Transit** : absence d'implantation de la bactérie sur l'hôte pour des raisons d'exigence nutritionnelle ou physiologiques (ex : température de croissance).

- **Colonisation** : implantation de la bactérie sur le revêtement cutané-muqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte. Type d'interaction des bactéries des flores commensales.

Remarque : **Portage (porteurs sains)** : colonisation par bactéries pathogènes retrouvées plus ou moins transitoirement au niveau des flores commensales.

- **Maladie infectieuse** : conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté (**Maladie**). L'expression clinique de la maladie est le résultat complexe des multiples interactions entre la bactérie et les défenses de l'hôte. Transmission d'un individu à l'autre (**Infection**).

2. Physiopathologie de l'infection

2.1 Différents modes de transmission

La source de l'infection est liée au statut de bactérie pathogène ou opportuniste et à l'écologie de la bactérie : notion de **réservoir de bactéries** (homme, animaux, environnement). Notion de maladie strictement humaine (ex : infection à méningocoque ou pneumocoque, coqueluche), d'anthropozoonose (maladie animale et plus rarement humaine) (ex : brucellose, peste).

- **Transmission directe** : contamination par contact avec le réservoir (contact direct avec individu ou animal infecté)
- **Transmission indirecte** : contamination par l'intermédiaire d'objet infecté, aliment contaminé, eau,... Notion de survie possible de la bactérie dans l'environnement pendant un certain délai.
- **Transmission horizontale** (contamination inter-humaine) ,, **verticale** (in utero).

2.2 Différentes voies de contamination

Pour chaque voie possible de contamination ou **porte d'entrée** de la bactérie, l'organisme possède des défenses qui limitent l'implantation bactérienne et peuvent éventuellement éviter l'infection (cf paragraphe 3).

- **Voie digestive** : ingestion d'eau ou aliments souillés (ex : choléra, typhoïde)
- **Voie respiratoire** : inhalation d'aérosols contaminés (ex : légionellose, coqueluche)
- **Voie cutanée** : inoculation par contact (plaie souillée) (ex : tétanos, surinfections de plaie)
- **Voie transcutanée** : inoculation iatrogène (injection, cathéter) ou par piqûre d'insecte vecteur de bactéries (ex : peste, maladie de Lyme)
- **Voie sexuelle** : maladies sexuellement transmissibles (ex : syphilis, uréthrite gonococcique ou à *Chlamydia trachomatis*)

2.3 Eléments de physiopathologie

La 1^{ère} étape du processus infectieux correspond à l'implantation des bactéries sur le revêtement cutané-muqueux : c'est l'étape de **colonisation**. Elle est dépendante d'un mécanisme essentiel du pouvoir pathogène des bactéries, l'**adhésion bactérienne** (cf paragraphe 4.1.3).

L'adhésion est suivie dans la plupart des cas par une 2^{ème} étape d'**invasion (bactéries invasives)**: franchissement de la barrière cutané-muqueuse associée au développement d'une inflammation non spécifique au niveau de la porte d'entrée (secondaire à la multiplication bactérienne à ce niveau). Cette **infection localisée** (ex : pneumonie, inf urinaire, inf sur cathéter,...) peut être suivie par une 3^{ème} étape de **dissémination** à partir de la porte d'entrée, par voie sanguine (bactériémie) ou lymphatique, aboutissant parfois à des localisations secondaires au niveau de différents organes, appelées **métastases septiques** (ex : endocardite, abcès profond, ostéite, méningite,...). Parmi ces bactéries invasives, il existe des **bactéries à multiplication extracellulaire** et des **bactéries à multiplication intracellulaire**.

Le pouvoir pathogène des bactéries repose schématiquement d'une part sur des facteurs de pathogénicité permettant la multiplication bactérienne, d'autre part sur la sécrétion de toxines bactériennes qui vont pouvoir agir à distance (cf paragraphe 4).

2.4 Différents modes d'infection

Sur le plan physiopathologique, on décrit 3 modes d'infection par les bactéries (fig 1) :

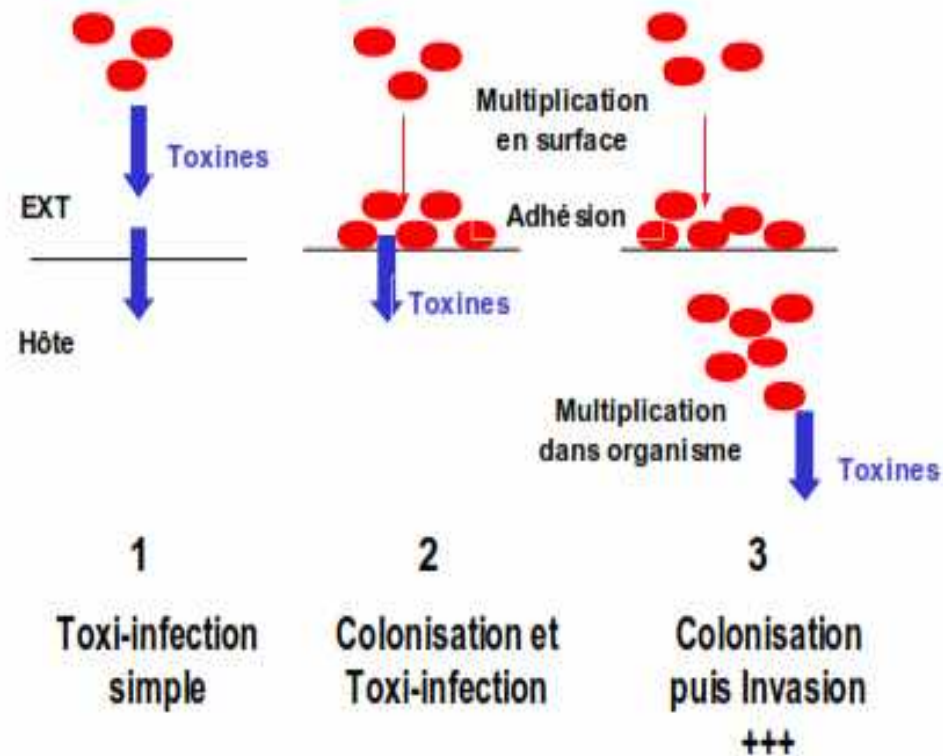


Figure 1 : Différents modes d'infection

- **1. Toxi-infection simple** : Bactéries à l'extérieur de l'organisme ou en transit dans le tube digestif (Pas de colonisation de l'hôte). Sécrétion de toxines par la bactérie : la toxine ingérée ou produite dans la lumière intestinale est **seule responsable du pouvoir pathogène**.

Ex : Toxi-infections alimentaires à *Staphylococcus aureus* ou *Clostridium botulinum* (Botulisme)

- **2. Colonisation suivie d'une toxi-infection** : Adhésion de la bactérie et colonisation (multiplication bactérienne) sans pénétration au-delà du revêtement cutané-muqueux. Sécrétion de **toxines responsables du pouvoir pathogène**. L'adhésion à des cellules-cibles renforce l'efficacité de l'action des toxines en permettant leur production in situ.

Ex : *Clostridium tetani* (Tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (Diphtérie)

- **3. Colonisation suivie d'une invasion bactérienne** : Adhésion de la bactérie et colonisation de la peau ou d'une muqueuse, puis invasion du tissu sous-épithélial. **La plupart des bactéries** rencontrées en pathologie infectieuse sont des bactéries invasives +++.

3. Moyens de défense de hôte contre l'infection bactérienne

La fréquence d'exposition à des bactéries virulentes contraste avec la rareté des infections au cours de la vie. Il existe plusieurs lignes de défense chez l'hôte qui vont s'opposer à l'implantation de nouveaux micro-organismes : ce sont les barrières non spécifiques, l'immunité innée (non spécifique) et l'immunité spécifique acquise. *(Ces deux derniers éléments sont abordés dans le cours d'immunologie)*

3.1 Barrières cutané-muqueuses

Première ligne de défense !

• **Rôle primordial des épithéliums** (couche de cellules couvrant les surfaces externe et interne du corps humain en rapport avec le milieu extérieur) : c'est au niveau des **épithéliums** (peau, muqueuses) que se fait la rencontre hôte-bactéries. (fig 2)

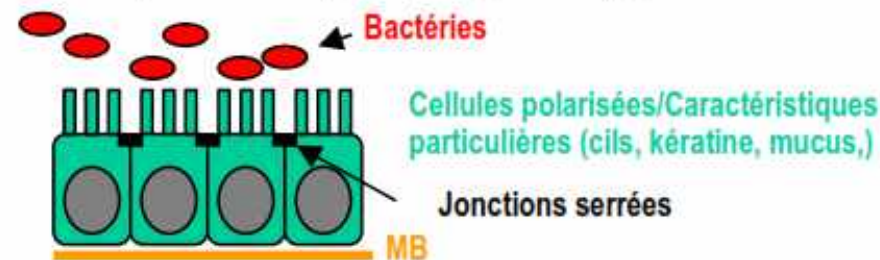


Figure 2 : Caractéristiques des épithéliums :

- existence de jonctions serrées entre les cellules \neq endothéliums
- cellules polarisées (pôle apical, pôle basal) fixées sur une membrane basale
- épithélium simple (plus vulnérable : muqueuse intestinale) \neq épithélium stratifié (plus résistant : peau, muqueuse buccale)
- caractéristiques spécifiques de certains épithéliums : cils, cellules kératinisées, desquamation, sécrétion de lysozyme,...

•1. Défenses de la peau

***Barrière physique** : 2 couches (épiderme + derme), épithélium stratifié, **kératinisation** (kératinocytes produisent de la kératine, protéine difficilement dégradée par les microorganismes), présence de cellules mortes en surface et phénomène de **desquamation superficielle** (élimination mécanique des germes en surface).

***Barrière chimique** : **pH acide et sécheresse** de la peau inhibent la croissance bactérienne, $T < 37^{\circ}\text{C}$; **sécrétion de lipides toxiques et de lysozyme** (dégrade le peptidoglycane de la paroi bactérienne) au niveau des follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares (« brèches naturelles de la peau » => possibles voies d'entrée pour bactéries)

Rq : furoncles souvent centrés sur un follicule pileux.

***Barrière biologique** : **flore commensale cutanée normale** : *Staphylococcus epidermidis*, corynébactéries, *Propionibacterium acnes*

Flore résidente empêche la colonisation par des bactéries pathogènes : compétition au niveau des sites et de l'utilisation des nutriments.

Rq : Parfois, colonisation transitoire de la peau par bactéries pathogènes : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* (souvent chez malades hospitalisés).

=> Importance du lavage des mains !

***Conclusion :**

La peau représente donc un barrage continu qui ne peut pas être franchi par les bactéries.

Infection possible lorsqu'il existe des lésions telles que excoriation, plaie, piqûre d'insecte, brûlure (Rq : Sensibilité des grands brûlés aux infections cutanées) **ou lors de l'introduction de matériel étranger** : infections iatrogènes liées à une agression bactérienne au niveau d'une porte d'entrée inhabituelle => problème des infections sur cathéters.

Rq : Rôle des bactéries de flore normale cutanée (Ex : *Staphylococcus epidermidis*) dans infections iatrogènes.

•2. Défenses des muqueuses

***Barrière physique : Rôle du mucus +++ :** Emprisonnement des bactéries à distance de surface des cellules épithéliales, puis élimination des bactéries avec mucus par cils vibratiles (muqueuse respiratoire) ou par péristaltisme intestinal, flux urinaire, sécrétions lacrymales,...

Tout obstacle à l'écoulement des sécrétions réalise aussi un obstacle à l'élimination des bactéries et peut donc être source d'infections (sténose bronchique, stase urinaire,...)

***Barrière chimique :**

- Le **pH acide** du milieu inhibe la multiplication bactérienne au niveau de l'estomac, du vagin (flore de Doderlein : *Lactobacillus*) et de l'urine.
- Sécrétion de produits antibactériens dans le mucus : **lysozyme**, **lactoferrine** (chélateur du fer, prive la bactérie de ce nutriment essentiel à sa multiplication), peptides toxiques ou **défensines** (lyse des bactéries en formant des pores dans membrane) notamment dans la salive, **IgA sécrétoires** (système immunitaire).

-

***Barrière biologique :** Existence de **flores microbiennes commensales**, sauf au niveau des voies respiratoires basses, de utérus, des voies génitales hautes et du tractus urinaire.

Il existe un équilibre écologique qui s'oppose à l'implantation de bactéries pathogènes => Remarque : toute modification de cet équilibre, en particulier par les antibiotiques, entraîne un dysmicrobisme et permet la prolifération d'espèces pathogènes (Ex : ATB à large spectre et déséquilibre de la flore digestive). En thérapeutique, le choix de l'ATB devra donc tenir compte des effets possibles sur la flore commensale.

***Conclusion :** Les muqueuses (épithélium simple) constituent de nombreuses portes d'entrée plus faciles à franchir que la peau. **La plupart des infections spontanées ont pour point de départ la surface d'une muqueuse.**

3.2 Réaction inflammatoire ou Immunité innée

Deuxième ligne de défense ! (après entrée de la bactérie dans organisme)

- **But** : Elimination rapide de agent pathogène présent dans un tissu normalement stérile
- **Réponse immédiate de hôte basée sur la reconnaissance d'antigènes bactériens très conservés.** (Cf paragraphe 4.3.3 + cours Immunologie)
 - ⇒ Réaction inflammatoire rapide au niveau du site infecté : recrutement des cellules phagocytaires et rôle des protéines de l'inflammation (fig 5).
- **Conséquences** :
 - hyperleucocytose neutrophile, ↑ protéines inflammatoires dans sang (ex : C Reactive Protein ou CRP) => signes biologiques d'infection
 - parfois réponse inflammatoire exagérée => **sepsis**, voire **choc septique**

3.3 Immunité spécifique acquise

- **spécifique** : ciblée contre une bactérie
 - **acquise**
 - **retardée** : 8-10j après premier contact
 - **mémoire immunologique ++ (Vaccination)**
- Cf cours Immunologie

4. Stratégies de la bactérie pour échapper aux défenses de l'hôte : Facteurs de pathogénicité

Les bactéries ont une capacité d'adaptation très importante : elles ont su développer de nombreuses stratégies pour contrer les mécanismes de défense de leur hôte. **Une bactérie □ une stratégie !!!**
Néanmoins certains thèmes restent communs (fig 3).

C'est un véritable « **dialogue** » au niveau moléculaire qui s'instaure entre la bactérie et la cellule hôte.

4.1 Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte par la bactérie

• 1. Pénétration à travers la peau intacte

- * Utilisation d'un **insecte vecteur** pour pénétrer dans l'organisme : *Borrelia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme, est inoculé par la morsure d'une tique.
- * Infections cutanées **iatrogènes** par bactéries de flore cutanée (plaies chirurgicales, cathéters)

• 2. Pénétration au niveau des muqueuses

- * **Mobilité des bactéries** : pour bactéries possédant un(des) **flagelle(s)** => traversée de la couche de mucus, lutte contre flux urinaire ou péristaltisme TD.
- * **Sécrétion d'IgAs protéases** : le clivage des IgA sécrétoires évite à la bactérie d'être bloquée dans la couche de mucus (*Haemophilus influenzae*, pneumocoque, méningocoque).
- * **Entrée par les cellules M au niveau de la muqueuse du TD (Plaques de Peyer)** car couche de mucus fine à ce niveau et cellules naturellement phagocytaires => contournement des cellules épithéliales pour accéder au tissu sous-jacent ou au sang (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*).

• 3. Adhésion bactérienne

Le phénomène d'adhésion bactérienne aux cellules de l'hôte est, dans la très grande majorité des cas, une **étape obligatoire pour la bactérie** : c'est le **début du processus de colonisation +++**.

L'adhésion bactérienne fait intervenir des constituants superficiels de la bactérie (**adhésines**) et des **récepteurs cellulaires** de l'hôte. L'interaction moléculaire entre bactérie et cellule-hôte est **spécifique**.

Notion de **répertoire d'adhésines** : pour une bactérie donnée, différentes adhésines sont exprimées alternativement à la surface de la bactérie en fonction de l'environnement physico-chimique et des surfaces cellulaires rencontrées lors du cheminement de la bactérie dans l'hôte.

Il existe deux groupes d'adhésines :

* **Pili ou fimbriae** : adhésines filamenteuses ancrées à la surface de la bactérie et formées de la polymérisation d'une sous-unité élémentaire protéique, appelée **piline**. La sous-unité terminale ou **extrémité adhésive** correspond au site de reconnaissance du récepteur cellulaire. Ces adhésines reconnaissent des récepteurs glycoprotéiques ou glycolipidiques à la surface des cellules.

Les pili sont retrouvés à la surface de nombreuses bactéries à gram négatif (Ex : *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* enterotoxinogènes (ECET) ou uropathogènes)

* **Adhésines non fimbriales** : protéines de surface de la paroi bactérienne permettant un contact serré entre la bactérie et la cellule, existent chez les bactéries à gram négatif et les bactéries à gram positif.

La fixation de l'adhésine se fait soit directement au récepteur cellulaire le plus souvent, soit parfois à la fibronectine, protéine synthétisée par l'hôte et présente dans le sérum, la salive et le tissu conjonctif, et qui elle-même se fixe à un récepteur membranaire cellulaire de type intégrine => **fibronectine = pont entre bactérie et membrane cellulaire** (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).

Cas particulier : Biofilms

Certaines bactéries sécrètent dans le milieu extérieur des polysaccharides (**slime**) impliqués dans l'adhésion des bactéries entre elles et à la surface cellulaire => Formation d'un biofilm qui met les bactéries à l'abri des cellules phagocytaires et des antibiotiques.

Biofilm physiologique au niveau des muqueuses vaginale, buccale ou digestive : **flores commensales**.

La formation d'un biofilm est une caractéristique du pouvoir pathogène pour certaines bactéries : *Streptococcus mutans* => formation de la **plaque dentaire** ; *Staphylococcus epidermidis* => **colonisation des biomatériaux** (cathéters, sondes, prothèses osseuses ou valvulaires) => infections iatrogènes. Remarque : seul traitement efficace = ablation du matériel.

- 4. Mécanismes d'acquisition du fer

Synthèse de **sidérophores** par la bactérie : chélateurs du fer avec une haute affinité, compétition avec lactoferrine et transferrine (chélateurs du fer de l'hôte).

4.2 Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte (complément, phagocytose, réponse anticorps)

- 1. Capsule bactérienne

Enveloppe externe de la bactérie, le plus souvent de nature polysaccharidique.

- * **Rôle protecteur contre l'activation du complément.**

- * Capsule en général **immunogénique** (intérêt pour **vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b** ou **vaccin anti-pneumococcique**),

- * mais il existe exceptions : capsules dont la nature **ressemble à des polysaccharides de l'hôte** (acide hyaluronique chez *Streptococcus pyogenes*, acide sialique chez *Neisseria meningitidis* type B) sont non immunogéniques => pas de réponse anticorps => opsonisation impossible => **rôle protecteur contre la phagocytose.**

Les bactéries pathogènes qui échappent à la phagocytose sont appelées **bactéries pathogènes extracellulaires.**

Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte

*Echappement à réponse
immunitaire anticorps*

- variation Ag de surface (LPS, pili, flagelle,...)
- camouflage

*Echappement
au complément*

capsule

*Echappement à
phagocytose*

composants de la paroi
(LPS, ac teichoïques)

*Réaction
inflammatoire*

*Actions à
distance +++*

*Destruction
des tissus*

Facteurs endommageant l'hôte

Facteurs facilitant la colonisation

Adhésion

*Captation
du fer*

Mobilité

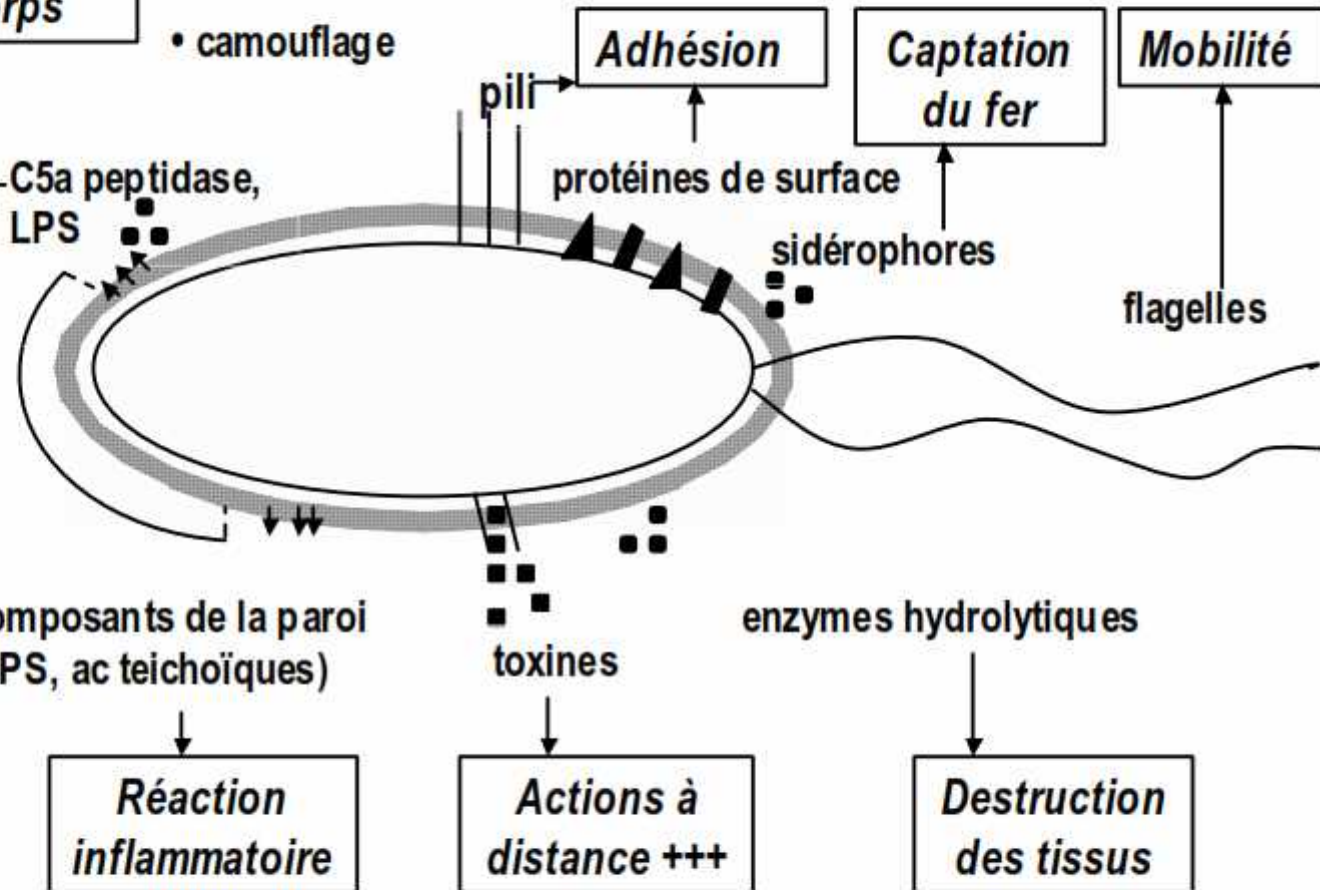


Figure 3: Rôle des composants bactériens dans le pouvoir pathogène des bactéries extracellulaires

- 2. Autres facteurs de résistance au complément

Ex : * **Modification du LPS** (antigène O) : Prévention de la formation du complexe d'attaque membranaire (**Bactéries à gram négatif** dites « **sérum-résistantes** »).

* **Synthèse de C5a peptidase** : prévient la migration des phagocytes vers le site de l'infection.

- 3. Echappement à la réponse anticorps

* Certaines bactéries sont capables de faire varier leurs antigènes de surface : **variation antigénique** (Ex : variations de phase intéressant les flagelles de *Salmonella*, ou les pili du gonocoque).

* **Camouflage avec des molécules ressemblant à celles de l'hôte** : certaines capsules (voir plus haut).

4.3. Facteurs endommageant l'hôte

- 1. Enzymes hydrolytiques

De nombreuses bactéries pathogènes sécrètent des enzymes hydrolytiques permettant la destruction des tissus (hyaluronidases, protéases, DNases,...) => facilite la dissémination des bactéries et la production de pus.

Ex : **Bactéries pyogènes** (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)

- 2. Toxines protéiques bactériennes (exotoxines)

La survie et la multiplication des bactéries chez l'hôte infecté s'accompagnent souvent de la production et de la sécrétion de toxines à l'extérieur de la bactérie. Après libération, les toxines vont diffuser dans l'organisme et venir agir sur leurs **cellules-cible**. Elles peuvent donc agir à distance du foyer infectieux où elles sont produites.

Dans certains cas, le pouvoir pathogène d'une bactérie ne s'exprime que par une ou plusieurs toxines : **Rôle majeur dans l'expression clinique de la maladie.**

(ex : Tétanos, diphtérie, botulisme)

Certaines ont un pouvoir toxique très élevé : substances les plus toxiques connues ! (ex : toxine botulinique)

Il en existe 3 types suivant la structure et le mécanisme d'action :

1- Toxines de type A-B

La plupart des toxines protéiques appartiennent à cette catégorie.

* Structure : 2 portions

Portion A : possède l'activité enzymatique responsable de la toxicité

Portion B : permet la liaison avec le récepteur de la cellule cible

* Mécanisme d'action :

- Liaison à la cellule cible par la portion B qui reconnaît un récepteur spécifique cellulaire. **La portion B détermine la spécificité de la cellule cible.**
- Translocation : correspond à l'internalisation de la portion A dans la cellule cible.
- Activité enzymatique : **la portion A devient active dans le cytoplasme de la cellule et peut exercer son activité toxique.**

Ex : toxine diphtérique => ADP-ribosylation du facteur d'élongation EF-2 => arrêt des synthèses protéiques => mort de la cellule

* **Application : Vaccin antibactérien**

Souvent, les toxines protéiques de type A-B sont responsables de la totalité des symptômes cliniques (ou presque) ; il n'y a pas de multiplication de la bactérie dans l'organisme => **Toxi-infection**

La synthèse d'anticorps neutralisant la toxine permet une protection efficace contre la maladie.

- Vaccination par **anatoxine** : substance qui a perdu tout pouvoir toxique (détoxification par le formol), mais conserve son pouvoir immunogène. Vaccination très efficace.

Ex : vaccination anti-tétanique, vaccination anti-diphtérique

- Utilisation d'**antitoxine** : Ig spécifiques humaines. Protection immédiate, transitoire, peu efficace (si toxine déjà fixée sur récepteur cellulaire !)

2- Cytolysines ou hémolysines

= Toxines provoquant une **rupture membranaire de la cellule cible**. 2 types :

* soit protéines venant s'intégrer dans la membrane de la cellule => formation de **pores membranaires** entraînant la lyse cellulaire avec fuite des constituants cellulaires

Ex : Streptolysine O (*Streptococcus pyogenes*), Toxine α (*Staphylococcus aureus*)

* soit enzymes déstabilisant la membrane plasmique par action au niveau des phospholipides membranaires : **phospholipases ou lécithinases**

Ex : Toxine α (*Clostridium perfringens*)

3- Superantigènes

⇒ hyperstimulation des lymphocytes T CD4+ (helper) ⇒ excès de IL-2 et TNF α ⇒ réaction inflammatoire +++ parfois **état de choc**.

ex : Toxine du Toxic Shock Syndrome (*S. aureus*), Toxine pyrogénique streptococcique (*S. pyogenes*)

• 3. Composants de la paroi bactérienne à l'origine de la réaction inflammatoire

Structures microbiennes très conservées : **pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)**

* Bactéries à gram négatif : **Lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine**

Le LPS est un constituant de la membrane externe de la paroi des bactéries à gram négatif. Il est composé d'une partie lipidique (lipide A) et d'une partie polysaccharidique (core central + chaînes polysaccharidiques). (fig 4)



Figure 4 : Structure du LPS

- Lipide A => propriétés toxiques identiques pour toutes les bactéries => choc septique
- Portion polysaccharidique => antigénique : antigène O ou Ag somatique.

Mécanismes d'action : Pour exercer son action, le LPS doit d'abord se lier à une protéine sérique, **LPS binding protein** ; le complexe ainsi formé interagit avec des récepteurs de la membrane du macrophage (CD14, TLR). => Réaction inflammatoire

* Bactéries à gram positif : **Acides (lipo)teichoïques, peptidoglycane**

Rôle équivalent au LPS des bactéries à gram négatif dans la genèse du choc septique.

+++ Une **réponse inflammatoire excessive** peut avoir des conséquences néfastes, soit en altérant le fonctionnement d'un organe (poumons, système nerveux central), soit en entraînant un désordre circulatoire systémique (**choc septique**) (fig 5).

4.4 Cas particulier : Facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires

- 1. Classification des bactéries intracellulaires

- * **Pathogènes intracellulaires obligatoires**

- Bactéries incapables de survivre à l'extérieur des cellules
 - Adaptation totale à l'hôte +++
 - Souvent lésions minimales chez l'hôte qui assure en définitive leur survie

Ex : *Chlamydia*, *Rickettsia*

- * **Pathogènes intracellulaires facultatifs**

- Soit bactéries de environnement adaptées à prédateur = amibe (Ex : *Legionella pneumophila*)
 - Soit bactéries dont une étape du cycle correspond à un passage intracellulaire (ex: traversée de muqueuse TD)
(Ex : *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*)
 - Soit bactéries recherchant un gîte à l'abri des défenses de hôte (Ex : *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*)

- **2. Facteurs du parasitisme intracellulaire**

* **Entrée dans les cellules** (, épithéliales ou phagocytes) : processus complexe au cours duquel l'interaction spécifique de la bactérie (molécules de surface) avec la cellule (récepteurs membranaires) va déclencher des remaniements du cytosquelette de la cellule qui aboutissent à l'ingestion de la bactérie ⇒ **phagocytose induite par la bactérie** +++.

* **Survie et multiplication intracellulaire** : la bactérie se retrouve dans une vacuole de phagocytose ou **phagosome**. Plusieurs mécanismes sont possibles pour le devenir de la bactérie dans la cellule :

*soit **survie dans le phagosome** : inhibition de la fusion phagosome-lysosome (Ex : *Salmonella*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella*, *Chlamydia*) ou survie dans le phagolysosome avec résistance au burst oxydatif (*Coxiella*). Multiplication bactérienne intra-vacuolaire (fig 6).

*soit **survie dans le cytoplasme** : échappement du phagosome après lyse de la membrane de la vacuole ⇒ libération de la bactérie dans le cytoplasme. Mobilité intra-cytoplasmique par polymérisation de l'actine à un pôle de la bactérie et propulsion de la bactérie à travers la cellule vers cellule adjacente sans passage extérieur (*Listeria*, *Shigella*, *Rickettsia*). Multiplication bactérienne intra-cytoplasmique.

* **Echappement aux défenses de l'hôte** : multiplication intracellulaire permet à la bactérie de rester à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte ⇒ induction d'une **immunité de type cellulaire** (réponse Th1) dirigée contre les cellules infectées (voir cours immunologie).

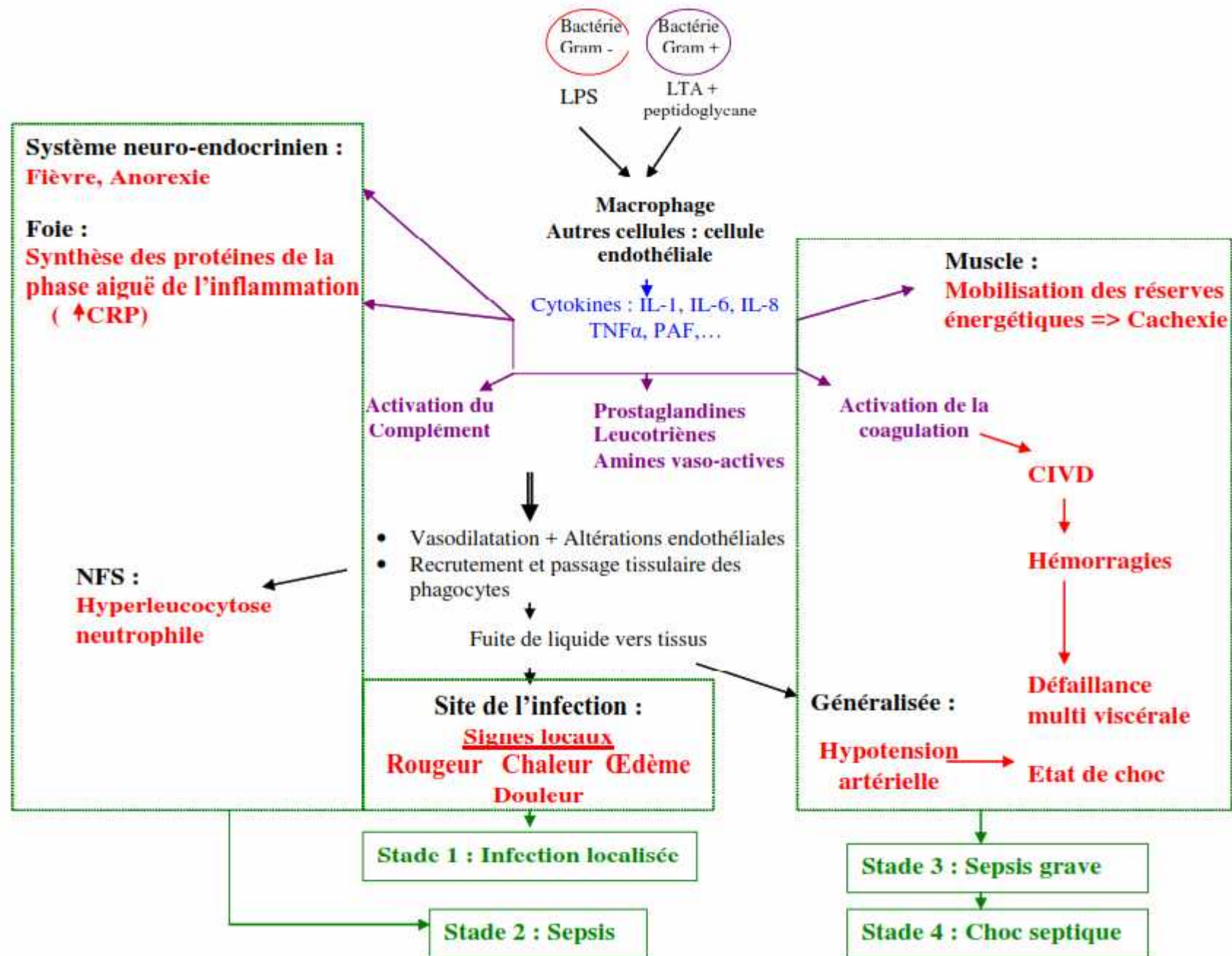


Figure 5 : Physiopathologie de la réaction inflammatoire et du choc septique

4.5 Conclusion

De l'étude du cycle infectieux des bactéries (facteurs de pathogénicité, interactions avec l'hôte) dépendent plusieurs enjeux importants de la médecine tels que :

- *développement de nouveaux vaccins

- *identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour la mise au point de nouveaux anti-infectieux

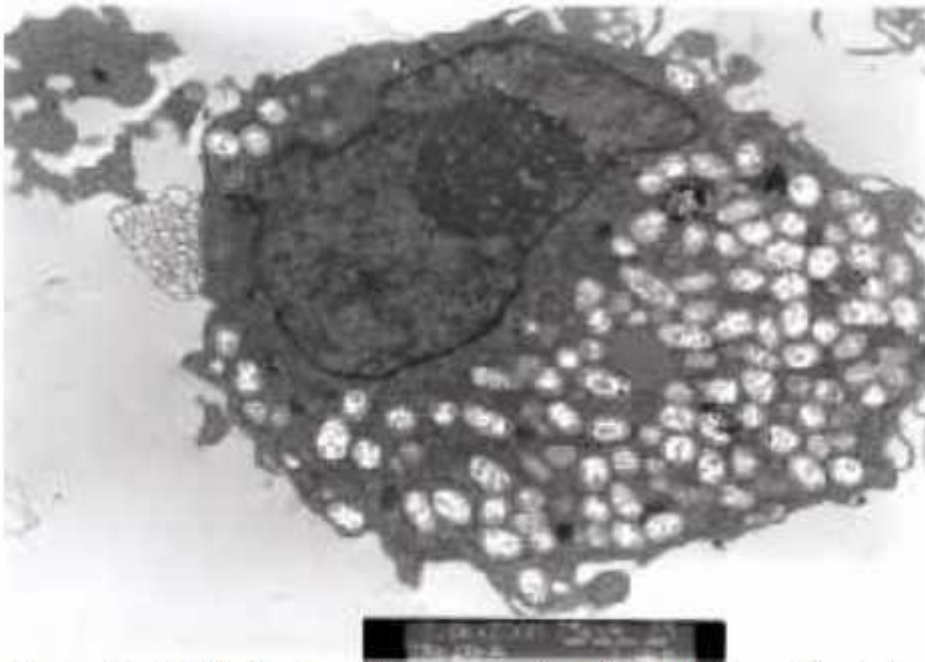


Figure 6 : Multiplication intra-macrophagique de *Brucella*. (microscopie électronique, 48h d'infection cellulaire, image Inserm U431)