

# Ronéo 3A

Matière : UE9 – Microbiologie

Cours n° : 08

Professeur : Pr. Marie-José BUTEL

Date : 27/01/2016

Nombre de pages : 7

## Plan du cours

1 – Rappel du cours précédent.

2 – Résistance par éléments génétiques mobiles.

a / Plasmides

b / Intégrons

c / Cassettes

d / Transposons

3 – Notion d'îlot génomique

4 – Changement de cours ; début de la systématique bactérienne :  
Les staphylocoques.

RT : Hakim AIT SIDHOUM

RC : PANG Céline

Prochain cours le : 01/02/2016

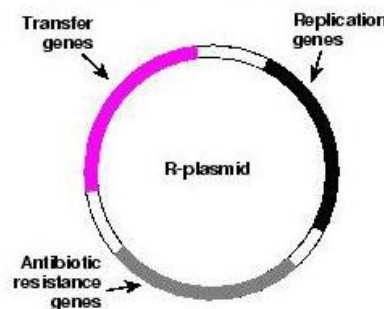
## 1 - Rappel

Le cours est entamé par un bref rappel du cours précédent concernant la résistance aux antibiotiques. On observait en effet qu'il existait des mutations au niveau du génome bactérien à l'origine de ces résistances, mais également des échanges possibles entre bactéries d'éléments génétiques - notamment de plasmides contenant l'information (notion revue plus tard dans le cours) – qui maintenaient ces phénotypes résistants au fil du temps. Ces le cas notamment avec le phénomène de transformation, qui ne concerne que les bactéries naturellement compétentes ; les deux exemples en bactériologie médicale à retenir à notre niveau sont le *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* chez lesquels on observe une diminution de la sensibilité aux bêta-lactamines (PLP d'affinité diminuée).

## 2 – Résistance par éléments génétiques mobiles

### A/ Les plasmides

Le plasmide est le premier élément génétique mobile que l'on traitera (déjà vu en DFGSP2). C'est par définition une molécule d'ADN bicaténaire circulaire, de petite taille et qui est extra-chromosomique. C'est ce qu'on nomme habituellement le REPLICON ; il est en effet capable de se répliquer de façon autonome et non synchrone avec l'ADN plasmatique, et ce grâce à un opéron de réplication. On retrouve de ce fait une ou plusieurs copies de réplicons au sein d'une même bactérie. Ce nombre de copies est à prendre en compte, notamment lorsque le plasmide code pour un phénotype résistant. Lorsque l'on ne retrouve que quelques copies du plasmide codant la résistance au sein de la bactérie, on observe un phénotype faiblement résistant (exemple : si la protéine codée est une bêta-lactamase, seules quelques molécules d'antibiotique seront hydrolysées, ce qui fait qu'on a toujours action de l'antibiotique). Par contre, lorsque l'on retrouve un grand nombre de copies du plasmide d'intérêt, le phénotype se retrouve être cette fois plus résistant.

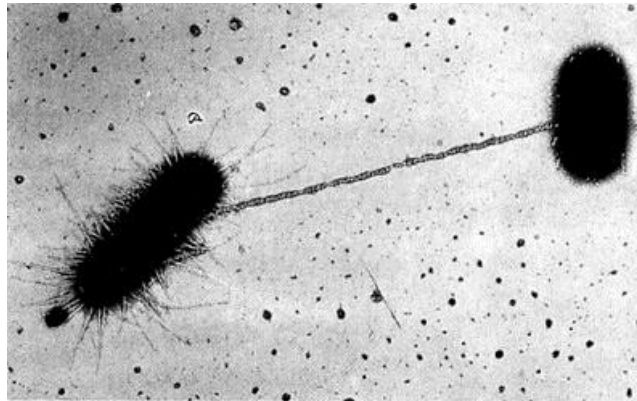


On retrouve ensuite au sein du plasmide des opérons de transfert qui vont générer le phénomène de conjugaison bactérienne, second moyen permettant le transfert de gènes d'une bactérie à une autre. Cette conjugaison est un phénomène important, existant principalement chez les Gram-, mais retrouvé également chez les bactéries Gram+.

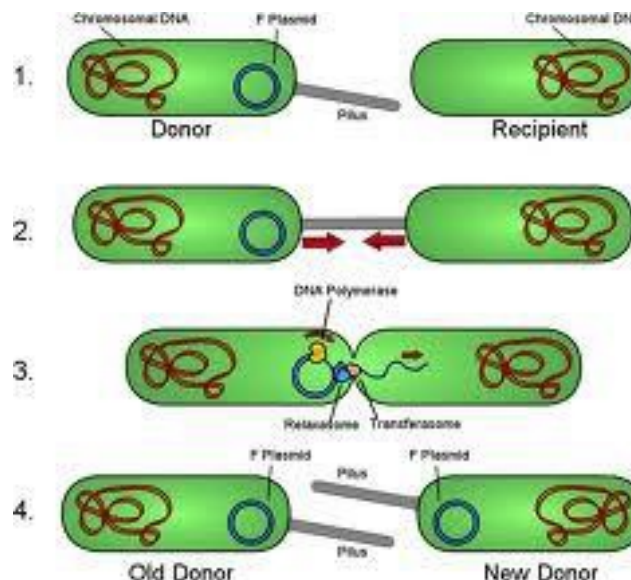
Des séquences d'insertion sont également retrouvées, permettant à certains plasmides de pouvoir s'intégrer dans l'ADN bactérien ou dans un autre plasmide.

Enfin, on retrouve les gènes d'intérêt qui, dans le cadre de ce cours, sont les gènes de résistance aux antibiotiques. Le premier plasmide de résistance fut découvert au Japon en 1959 ; il s'agissait de *Shigella dysenteriae*, responsable de dysentérie bactérienne, et portait au sein de ses plasmides des gènes de résistance à 6 antibiotiques ; ceci fait que lorsqu'il y a un transfert de ces plasmides à une autre bactérie, cette dernière acquiert d'emblée un grand champ de résistance (résistance à 6 ATB à la fois).

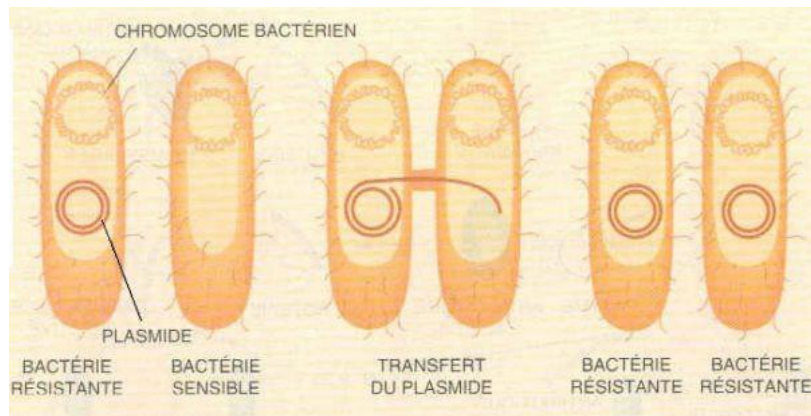
Le cliché ci-dessous représente le phénomène de conjugaison entre deux bactéries ; il est à noter que la notion de contact entre ces bactéries est primordiale, que ce soit dans le transfert de plasmides ou même d'ADN (dans ce dernier cas, le transfert se fait très lentement, parfois de manière incomplète, et nécessite que les deux bactéries soient immobiles tout le long de l'opération de transfert d'ADN bactérien). Ce transfert se fait selon un sens précis (orienté), à savoir toujours de la bactérie mâle vers la bactérie femelle, et ce via les pilis sexuels. Ces pilis sexuels et la polarité sont codés par un Facteur F (F pour fertilité), porté par un plasmide, ainsi que son insertion au chromosome bactérien pour permettre par la suite la mobilisation ou le transfert du chromosome bactérien.



Les pilis permettent le rapprochement entre les deux bactéries (réceptrice et donnatrice) et la formation d'un pont intracytoplasmique via lequel le plasmide ou le chromosome (si intégration au préalable du Facteur F dans le chromosome, sinon seuls les plasmides transitent en temps normal) sont échangés. NB : en ce qui concerne le plasmide, on observe un phénomène de réplication lors du transfert qui fait passer un seul brin d'ADN du plasmide vers la bactérie réceptrice ; ce brin est ensuite dupliqué pour constituer le plasmide.

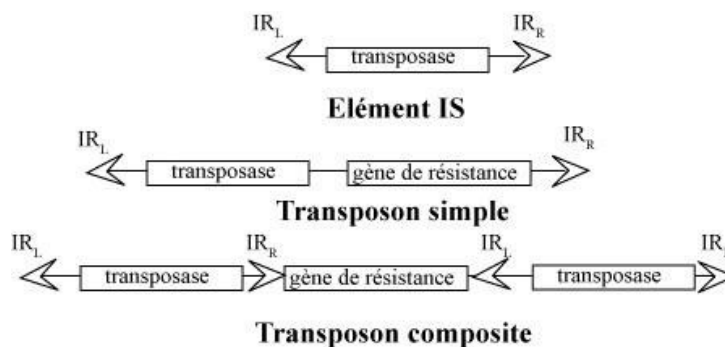


En plus du facteur F, on retrouve d'autres plasmides comme les plasmides de résistance (R-F like) ou de virulence avec par exemple des plasmides codant des toxines, et donc accentuant la virulence de la bactérie (cas de la bactérie E. coli entérohémorragique).

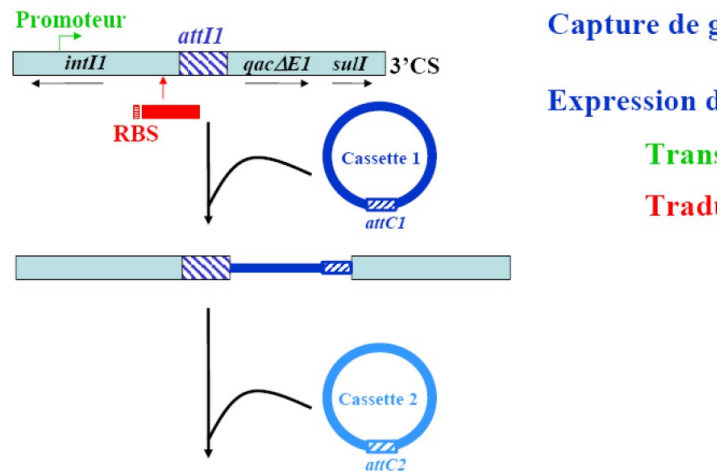


## **B/ Les transposons, intégrons et cassettes**

Les transposons sont de petites séquences d'ADN (<2500 pb), pouvant parfois « infecter » des plasmides, et capables de promouvoir leur transposition sur le réplicon ou le chromosome (petite précision : les transposons ne sont pas retrouvés à l'état libre dans le cytoplasme, ils sont toujours intégrés à une structure chromosomique, que ce soit l'ADN ou le réplicon). On recense différents types de transposons, allant de séquences simples (avec une transposase uniquement) à des transposons simples ou cosmopolites (qui eux intègrent des gènes fonctionnels). Ces transposons, en fonction du lieu où ils s'insèrent, peuvent favoriser la virulence de la bactérie ou au contraire réprimer sa résistance (exemple d'un transposon type séquence simple s'intégrant près d'un promoteur et décalant l'ordre de lecture, aboutissant in fine à une non synthèse d'enzyme de résistance).



Les INTEGRONS quant à eux sont des systèmes de capture de gènes. Cette notion d'intégrons nous amène à la notion de CASSETTE, qui sont des éléments mobiles, circulaires, et capables de s'insérer dans un intégron. Pour ce faire, elles doivent comporter un site de recombinaison appelé attC, ce dernier étant reconnu par l'intégrase. Les cassettes porteront ainsi de nombreux gènes de résistance qui pourront s'intégrer dans le génome de la bactérie.



Exemple ici d'un intégron de classe 1, où l'on les sites attI (de l'intégron) et attC (de la cassette) sont reconnus par l'intégrase, ce qui permet d'insérer la cassette au sein du génome. Le gène intégré peut directement être lu par le ribosome grâce au RBS (Ribosome Binding Site) qui permet une reconnaissance directe par le ribosome sans passer par un ARNm. La cassette peut à un moment donné s'exciser (difficilement mais elle se fait) et aller intégrer le génome d'une autre bactérie. Une cassette à retenir est la cassette *mecA* retrouvée chez le *Staphylococcus aureus*, d'environ 30 pb, et possédant des séquences IS lui permettant l'insertion dans un plasmide. Cette cassette présente plusieurs gènes de résistance à la méthicilline, le premier étant *mecR* (gène de résistance à la méthicilline, qui est une pénicilline naturelle de type M) ; c'est un gène codant pour une PLP modifiée, la PLP2A, possédant une affinité diminuée pour les bêta-lactamines. On retrouve également au sein de cette cassette des gènes de résistance aux aminosides et aux macrolides.

### 3 – Notion d'îlot génomique

Ces îlots génomiques sont des regroupements sur le chromosome bactérien de transposons, plasmides et intégrons, principalement au sein de sites pour lesquels l'intégration est relativement facile (présence d'intégrases notamment). (La dernière diapositive est une synthèse des différents modes de transfert de l'information génétique bactérienne).

## COURS SUIVANT : SYSTÉMATIQUE BACTÉRIENNE LES STAPHYLOCOQUES

### 1 – Introduction

Ce cours démarre une longue série de cours sur la systématique bactérienne, et est débuté par un important genre bactérien : LES STAPHYLOCOQUES. Ces staphylocoques font partie d'un des deux grands groupes bactériens, à savoir les GRAM+, avec au sein même de ce groupe deux genres importants qui sont les STAPHYLOCOQUES (que nous aborderons) et les STREPTOCOQUES. Il est à préciser que ces cours de systématique bactérienne constituent la base de la compréhension du module d'infectiologie de DFASP1, sachant que ces dernières notions ne seront pas revues ; il est donc conseillé de faire des fiches de systématique des principaux genres bactériens que nous verrons cette année. L'objectif de ce cours sur le genre *Staphylococcus* est de nous donner un aperçu des principales pathologies associées à ce genre, plus particulièrement à *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré), ce dernier étant le plus pathogène des staphylocoques. Seront également à

retenir les principaux facteurs de pathogénèse, les principaux critères d'identification, les principaux mécanismes d'antibiorésistance des staphylocoques, et enfin les anti-staphylococciques majeurs.

Le staphylocoque est un micro-organisme commensal retrouvé principalement sur les muqueuses rhino-pharyngées, mais aussi la peau. Ce genre *Staphylococcus* est subdivisé en deux groupes : les staphylocoques à coagulase positive, où seul le *Staphylococcus aureus* est retrouvé, et les staphylocoques à coagulase négative, qui sont plus des bactéries opportunistes. Le genre staphylocoque est responsable de nombreuses infections, parfois mortelles, avec des infections pyogènes (pyogène désignant la suppuration rencontrée dans ce genre d'infections, du grec *puon* pour pus et *gènes* pour génération), des infections toxicogènes ou encore des infections nosocomiales (exemple du SARM), présentant pour la plupart de fortes résistances aux antibiotiques.

## **2 – Taxonomie et principaux caractères microbiologiques**

Le staphylocoque est une bactérie à coque (cocci, à différencier du bacille) type GRAM+, et à catalase+ ; ces critères permettent de définir la famille de *Micrococcaceae*, avec comme genres principaux les *Staphylococcus* et *Micrococcus*.

Le genre *Staphylococcus* regroupe des bactéries à coque (cocci) immobiles et se regroupant en amas (on parle de grappes), ayant un métabolisme aérobie – anaérobie facultatif (donc respiration mais aussi fermentation). On retrouve une espèce à coagulase +, cette dernière étant un fort facteur de virulence, qui est le *Staphylococcus aureus* (dont on ne fait que parler). Les autres espèces sont à coagulase -, et sont plutôt opportunistes. NB : cette catalase est importante car constitue un critère de différenciation simple entre Staphylocoques et Streptocoques lors d'une analyse au laboratoire.

## **3 – Épidémiologie**

Le Staphylocoque est une bactérie commensale de l'Homme, retrouvée principalement au niveau des muqueuses comme dit précédemment (surtout les fosses nasales, donc évitez le combo spéléologie nasale – succion des doigts), mais également au niveau de la peau (*S. epidermidis*). Il est également retrouvé dans l'environnement où il est principalement saprophyte. Quant à la transmission, elle est principalement intra et interhumaine, favorisée par le contact ; on parle de manuportage (donc évitez votre camarade spéléologue).

## **4 – Pouvoir pathogène : *S. aureus***

Le staphylocoque doré est principalement responsable d'infections pyogènes, c'est-à-dire suppurantes (car font intervenir un grand nombre de neutrophiles). En termes d'infections cutanées, il est responsable de pathologies telles que l'impetigo, la folliculite (ces 2 pathologies étant dues à des infections des follicules pileux avec suppuration), le furoncle, l'anthrax, l'orgelet (infection du follicule pileux du cil, avec formation purulente centrée sur un cil, à apprendre à reconnaître car fréquente à l'officine, mais aussi à différencier du chalazion), ou encore le panaris (infection souvent post-traumatique des parties molles du doigt avec inclusion de corps étranger vecteur de staphylocoque, avec inflammation, douleur, sensation de chaleur, à ne pas sous-estimer tout de même).





Le *S. aureus* est également responsable d'autres infections communautaires, telles que les bactériémies, avec souvent une porte d'entrée cutanéomuqueuse, avec métastases infectieuses causant des endocardites ou ostéomyélites hématogènes (infection inflammatoire des os). Il se retrouve également sur le matériel médical, par exemple les cathéters souillés qui brisent l'intégrité du biofilm naturel constitué par la barrière épidermique et entraînent des infections (souvent localisées au lieu d'introduction du cathéter, mais peuvent aussi aboutir à des septicémies). Sont aussi citées les infections ostéo-articulaires post chirurgicales ou post-bactériémiques, les pneumopathies, les infections urinaires (assez rares car le *S. aureus* n'est pas retrouvé dans l'appareil urinaire, mais peut survenir en cas de pose de sonde contaminée).

Comme infections toxiques, non suppuratives, on retrouve le syndrome de Lyell, qui est une maladie où l'on observe une nécrolyse bulleuse de la peau, ceci étant dû à une toxine libérée par le *S. aureus* après s'être propagé, l'exfoliatine ; de ce fait, on observe des décollements de l'épiderme avec formation de vésicules plus ou moins larges (on parle de staphylococcie cutanée bulleuse). Des atteintes digestives sont aussi causées par cette bactérie, principalement lors d'une intoxication alimentaire par nourriture contaminée (attention aux viandes notamment) ; une entérotoxine est libérée, causant une entérocite aigüe, avec vomissements et diarrhées (après une période d'incubation d'une ou deux heures).

Dédicace à Bibouchette et à l'Espagnole du groupe 1 (et les autres aussi s'ils le veulent).

Rappel : l'année lumière est une unité de longueur et non de temps ; elle est obtenue en multipliant les 31 557 600 secondes contenues dans une année julienne par la vitesse de la lumière, à savoir 300 000 km/s, donnant un résultat de  $9,461 \times 10^{15}$  m.

Espace détente : Qu'est-ce qui passe par la tête d'un moustique qui s'écrase sur le pare-brise d'une voiture lancée à 200km/h ? ,,, Réponse : le FION!(je vous laisse vous imaginer la blague, ou sinon penser aux différents forces physiques qui induisent ça).

