

Pouvoir pathogène des bactéries

1° Pouvoir invasif pu virulence :

Pour un micro-organisme, le pouvoir invasif est l'aptitude à adhéré un organisme humain ou animaux réceptif, c'est aussi le pouvoir de multiplication du germe dans cet organisme. L'aptitude du germe à envahir tout le mécanisme réceptif et à échanger un moyen de défense de cet hôte.

L'aptitude à produire des troubles ou des lésions.

1.1. Mesures et appréciation de la virulence :

1.1.1. Dose infectante :

C'est le nombre minimal de bactéries dont l'introduction dans un organisme réceptif déclenche une maladie.

1.1.2. Détermination de la dose minima mortelle (DMM) :

Pour une espèce animale réceptive, la DMM est la plus petite quantité de bactérie vivantes dont l'introduction à des animaux réceptifs peut, après une période de quatre jours, engendré la mort de tous les animaux inoculés.

Les animaux inoculés sont de même espèce, même race et ont une taille, un poids, un âge déterminé.

1.1.3. Détermination de la dose létale 50% d'un germe à pouvoir pathogène :

Pour une espèce animale réceptive, la dose létale DL50 est la plus faible quantité de bactéries qui, introduites dans un organisme animal, est susceptible de provoquer la mort de 50% des animaux inoculés.

1.2. Relations entre bactéries et espèces animales :

1.2.1. Pouvoir invasif variable selon l'espèce animale :

Certaines bactéries ont un pouvoir invasif étendu à de nombreuses espèces animales.

Le pouvoir invasif est très restreint et certaines espèces sont particulièrement réceptives.

1.2.2. Pouvoir invasif variable selon l'espèce bactérienne :

Pour qu'une bactérie soit virulente, il faut :

- Qu'elle puisse se fixer, survivre et se multiplier dans l'organisme infecté.
- Que l'organisme réceptif permette le développement de la bactérie.

1.3. Facteurs de virulence liés aux germes :

Les bactéries virulentes doivent :

- Être capables de se fixer sur la peau ou les muqueuses d'un organisme.
- Coloniser les cellules des tissus de l'organisme réceptif.
- Se multiplier dans l'organisme.

1.3.1. Facteurs favorisant la fixation et l'adhérence des bactéries aux cellules :

Les microbes se fixent aux muqueuses grâce à certaines caractéristiques structurales.

- **Les pili communs :**

Ce sont des filaments courts, rectilignes, de nature protéique, qui sont codés par une portion d'ADN chromosomique.

Les facteurs d'adhérence sont des structures spécialisées présentes à la surface des bactéries.

Ils permettent la fixation des bactéries sur les cellules réceptrices d'un organisme infecté.

Les lectines sont des molécules protéiques responsables de l'adsorption des bactéries sur les cellules de l'organisme.

- **Les pili adhésines :**

Ils sont codés par des plasmides. Ce sont des filaments de nature protéique présents chez les Gram négatifs.

Les lectines sont des molécules protéiques responsables de l'adsorption des bactéries sur les cellules de l'organisme.

- **Les adhésines :**

Ce sont des protéines non fimbriées associées à la membrane externe. Ces structures permettent l'adhérence des bactéries à la surface des cellules humaines ou animales réceptrices.

Ces adhésines reconnaissent spécifiquement certaines glycoprotéines à la surface de la membrane plasmique de la peau et des muqueuses de l'organisme.

- **Le glycocalyx :**

Il est constitué de longues chaînes polysaccharidiques situées à la surface des bactéries et visibles au microscope électronique.

Ce réseau est synthétisé lors des processus infectieux. Ils sont responsables de l'adhérence de certaines bactéries à la surface des muqueuses.

1.3.2. Facteurs de virulence dus à la résistance des bactéries à la phagocytose :

Certaines bactéries possèdent des constituants, ou élaborent des substances, leur permettant d'échapper à la phagocytose.

Il existe plusieurs stratégies :

- **Inhibition du chimiotactisme :**

Certaines substances bactériennes peuvent empêcher le chimiotactisme ou déplacement orientés des polynucléaires.

- **Lésions et destruction du phagocyte :**

Certaines bactéries peuvent élaborer diverses substances qui entraînent une fragilisation des lysosomes et la mort des leucocytes.

- **Inhibition de l'adhésion et de l'ingestion :**

Certaines bactéries, par leurs constituants de surface, échappent à leur phagocytose.

- **Inhibition de la fusion lysosome – vésicule de phagocytose.**
- **Résistance à la digestion intracellulaire.**

1.3.3. Production d'enzymes par les bactéries virulentes :

Certaines bactéries peuvent élaborer des enzymes engendrant des lésions tissulaires. Ces substances peuvent entraîner la lyse de la substance fondamentale, la lyse des membranes basales des muqueuses, peuvent désorganiser la surface cellulaire. Ainsi les bactéries sont disséminées dans l'organisme infecté.

- **Les collagénases :**

Elles hydrolysent le collagène ainsi, elle favorise la dissémination des bactéries dans les tissus.

- **Les hyaluronidases :**

Elles hydrolysent l'acide hyaluronique ce qui facilite la dissémination des germes dans l'organisme.

- **Les désoxyribonucléases :**

Elles hydrolysent l'ADN ce qui engendrent des lésions tissulaires et ainsi facilitent le déplacement des bactéries.

- **La coagulase :**

Elle provoque la coagulation du fibrinogène soluble dans le plasma.

Une enveloppe de fibrine isole le foyer infectieux, favorise la croissance des germes et évite la phagocytose.

- **Les kinases :**

Elles lysent la fibrine et dissocient le caillot ainsi, des micro-caillots infectés sont disséminés par voie sanguine et peuvent engendrer une septicémie.

- **La lécithinase :**

Elle hydrolyse la lécithine des membranes cellulaires. La propagation des bactéries est facilitée.

- **Les protéases et l'élastase :**

Elles hydrolysent les protéines et l'élastine.

- **La mucinase :**

Elle hydrolyse la mucine contenue dans le mucus.

1.3.4. Constitution antigénique :

Le pouvoir invasif est lié à la structure des constituants de surface donc aux antigènes :

- Antigènes O.
- Antigènes polysidiques.
- Antigènes d'enveloppe.

1.3.5. Taux de croissance des bactéries dans l'organisme :

Le pouvoir de multiplication des germes dépend de l'espèce bactérienne.

1.3.6. Facteurs de virulence liés à l'introduction de bactéries dans un organisme :

La voie d'introduction conditionne le pouvoir pathogène. Certaines associations bactériennes peuvent avoir des effets de synergie. Les modes d'actions des bactéries se complètent et le pouvoir invasif est remplacé.

1.4. Variations d'intensités du pouvoir invasif :

1.4.1. Evolution spontanée de la virulence des germes au cours d'une épidémie :

Au début de l'épidémie, l'agent est souvent sous forme avirulente. Au cours de l'épidémie, la virulence augmente. La phase de déclin est marquée par le retour de la bactérie à la forme avirulente.

Certaines souches d'une même espèce peuvent présenter une variation du pouvoir invasif.

1.4.2. Augmentation du pouvoir invasif :

- **Rôle de la bactérie dans le pouvoir invasif :**

Le passage d'animal à animal augmente le pouvoir invasif.

Dans l'organisme, les germes en cavité fermée augmentent leur pouvoir invasif.

In vitro, le pouvoir invasif augmente par addition de mucine ou de lanoline à la culture bactérienne.

- **Rôle du terrain sur le pouvoir invasif :**

L'état de malnutrition, la fatigue, l'effort musculaire modifient la réceptivité et prédisposent aux infections graves.

Les sujets ayant subi des interventions chirurgicales, des greffes, les sujets atteints de maladies graves ; les immunodéprimés seront des terrains particulièrement réceptifs.

1.4.3. Atténuation du pouvoir invasif :

- **Atténuation spontanée :**

Une souche virulente isolée de l'organisme et cultivée in vitro tend à perdre l'aptitude à une multiplication intense. Ainsi, le pouvoir invasif évolue (affaiblissement, atténuation, mort de la bactérie).

- **Atténuation artificielle de la virulence :**

Certains procédés physicochimiques produisent une diminution du pouvoir invasif :

- Traitement mécanique.
- Action ménagée de la température et de l'oxygène.
- Dessiccation lente.
- Les irradiations.
- Certains agents chimiques.
- Nombreux repiquages de la souche virulente.

2° Les toxines bactériennes et mycotoxines :

2.1. Définitions-Classifications :

2.1.1. Définitions :

- **Toxine :**

Substance biochimique particulière, élaborée par un micro-organisme. Elle est de nature protéique, polypeptidique ou lipopolyosidique.

Une toxine exerce, dans l'organisme, des effets toxiques importants et elle exerce une action immunogène.

A dose très faible, la toxine peut induire des désordres pathologiques réversibles ou irréversibles au niveau de l'organisme, ou même la mort.

- **Toxinogénèse :**

Synthèse microbienne de la toxine et au devenir de la toxine au cours de la croissance bactérienne.

- **Antitoxine :**

Anticorps spécifique dirigé contre une toxine particulière.

- **Anatoxine :**

Toxine détoxifiée, qui n'a plus d'effet nocif dans un organisme, mais qui a conservé son pouvoir immunogène.

- **Protoxine :**

Molécule biologique synthétisées par une bactérie et qui correspond au précurseur inactif de certaines toxines.

- **Mycotoxine :**

Toxine produite par un champignon ou toxine d'origine fongique.

Ainsi, la définition des toxines exclut :

- Les substances toxiques, non immunogènes de faible masse molaire.
- Les substances macromoléculaires, non toxiques mais à action immunogène.

Les toxines peuvent être rapprochées des enzymes et protéines bactériennes qui favorisent le pouvoir pathogène des bactéries. Ces substances ont aussi des effets néfastes dans l'organisme mais à des concentrations plus fortes que les toxines. Ces enzymes facilitent la multiplication des germes et interviennent dans le pouvoir pathogène des germes.

2.1.2. Classifications des toxines bactériennes :

On a d'abord classé les toxines bactériennes en endotoxines et exotoxines :

- Les endotoxines sont des toxines présentes dans les bactéries, toujours liées à la structure bactérienne.
- Les exotoxines sont des toxines rejetées à l'extérieur de la bactérie et retrouvées dans le milieu de culture en phase de déclin.

2.1.2.1. La classification topologique :

Raynaud et Allouf classent les toxines en utilisant deux critères :

- **La localisation de la toxine par rapport à la bactérie en phase exponentielle de croissance :**

Certaines toxines ne sont libérées dans le milieu qu'après lyse de la bactérie, d'autres toxines sont totalement ou partiellement libérées au cours de la vie du germe.

- **La nature chimique :**
 - **Classe A :**

Toxine associée en permanence à la bactérie, localisée dans la bactérie ou à sa surface.

- **Classe B :**

Toxine pouvant être présente dans le milieu extérieur en phase exponentielle.

2.1.2.2. La classification des toxines selon leur nature chimique :

- **Les toxines protéiques :**

En général, ces toxines sont libérées hors de la bactérie. Elles diffusent dans les milieux de culture en phase de déclin. Elles sont surtout produites par les bactéries Gram positif.

Certaines toxines protéiques ne diffusent pas dans le milieu de culture. Elles sont toujours liées à la bactérie en phase exponentielle.

- **Les toxines LPS :**

Ce sont des toxines constitutives de la paroi bactérienne chez les bactéries Gram négatif et elles sont liées à la bactérie.

2.1.2.3. Classification médicale ou qualification des toxines en termes médicaux :

Les toxines protéiques peuvent être classées suivant leur tropisme ou leur affinité :

- Toxine neurotrophe ou neurotoxine.
- Toxine entérotrophe ou entérotoxine.
- Toxine cardiotrophe ou cardiotoxine.
- Toxine dermatrophe ou dermatoxine.
- Toxine cytotrophe ou cytotoxine.

Une même toxine peut agir sur des tissus différents et avoir plusieurs actions.

2.1.2.4. Classification cyto-fonctionnelle :

On peut classer les toxines selon leur site d'action au niveau de cellules cibles.

- Leucocidines altèrent les leucocytes.
- Hémolysines lèsent les hématies.

2.2. Les toxines protéiques et polypeptidiques :

2.2.1. Caractéristiques générales :

Les toxines protéiques sont solubles, filtrables, non liées aux bactéries, en phase de déclin.

2.2.2. Relations entre la toxine et la bactérie en phase de croissance exponentielle :

Les toxines protéiques sont synthétisées au niveau des polysomes. Certaines toxines sont synthétisées sous forme de précurseurs internes, protoxines, beaucoup moins toxiques que la toxine elle-même.

Pour des cellules jeunes en phase exponentielles, les toxines protéiques peuvent être associées aux bactéries ou excrétées dans le milieu de culture.

2.2.2.1. Toxines protéiques totalement excrétées dans le milieu de culture :

Ce sont les « exotoxines vraies ». Elles sont plus fréquentes chez les bactéries Gram positif que chez les bactéries Gram négatif.

Au cours de la phase exponentielle de croissance, les toxines synthétisées sont excrétées dans le milieu extérieur. L'excrétion de toxine n'entraîne pas d'altération de structure et de fonction bactérienne. L'excrétion se fait au fur et à mesure de la production de toxine.

2.2.2.2. Toxines protéiques à localisation mixte, endocellulaire et exocellulaire :

Pendant la phase de croissance exponentielle, la toxine est localisée à l'intérieur et à l'extérieur de la bactérie. La toxine est excrétée essentiellement au cours de la phase de croissance exponentielle.

Après la phase de croissance exponentielle, la concentration exocellulaire de toxine augmente. Certaines bactéries sont lysées, la toxine est rejetée dans le milieu extérieur.

2.2.2.3. Toxines protéiques associées en permanence à la bactérie :

Ces toxines ne sont jamais excrétées dans le milieu de culture au cours de la croissance exponentielle. Elles sont toujours associées à la bactérie pendant la phase exponentielle. Elles sont libérées dans le milieu au moment de la lyse bactérienne.

2.3. Propriétés physicochimiques des toxines protéiques :

2.3.1. Organisation structurale des toxines protéiques :

2.3.1.1. Structure biochimique des toxines protéiques :

Ce sont des protéines ou des peptides. De nombreuses toxines protéiques sont monocaténaires mais certaines sont des toxines protéiques bicaténaires.

Certaines toxines sont parfois formées de sous-unités associées par des liaisons non covalentes.

2.3.1.2. Organisation fonctionnelle des toxines :

Parfois une même toxine peut exister avec des spécificités différentes.

Certaines toxines ont une organisation structurale de type A B :

- **La portion A :**

Responsable de l'activité toxique.

- **La portion B :**

Intervient pour la fixation de la toxine sur la membrane de la cellule cible.

Il existe différentes variétés de toxines qui répondent à cette organisation de type A B.

- La toxine peut être synthétisée sous forme d'une molécule polypeptidique unique, les domaines A et B sont liés de manière covalente.
- La toxine peut être un complexe de plusieurs protéines. Les domaines A et B sont associés mais pas de manière covalente.
- La toxine peut être formée de domaines A et B situés sur des protéines distinctes.

2.3.2. Protoxines :

Certaines toxines protéiques sont produites sous forme de précurseurs inactifs atoxiques ou faiblement toxiques, protoxines.

Après la synthèse réalisée au niveau des polysomes, la protoxine subit une modification. Ainsi, la modification post-traductionnelle transforme le précurseur inactif en molécule active, à effet toxique.

2.3.3. Propriétés physiques des toxines protéiques :

Les toxines protéiques ont les propriétés physicochimiques des protéines globulaires.

- **Solubilité :**

Les toxines protéiques sont solubles dans l'eau, insolubles dans els solvants organiques.

- **Action de la température :**

Les toxines protéiques sont en général thermolabiles, inactivées par un chauffage entre 60°C et 80°C. Cependant, certaines toxines protéiques sont thermostables.

- **Action des agents physico-chimiques :**

Les toxines protéiques sont sensibles aux agents dénaturants.

- Les agents physiques détruisent les toxines.
- Les agents chimiques dénaturent et inactivent les toxines.

- **Action de composés biologiques :**

Les toxines sont en général détruites par le suc gastrique et les enzymes protéolytiques mais, les toxines botuliniques sont assez résistantes.

- **Les toxines sont sensibles à l'oxydation, au vieillissement :**

Ces facteurs produisent une altération des toxines et une diminution du pouvoir toxique.

- **Extraction et purification des toxines :**

L'extraction tient compte des conditions de production de la toxine.

La purification de la toxine utilise les techniques de biochimie.

2.3.4. La détoxification spontanée des toxines protéiques :

Le pH, la température, le vieillissement, la présence de certains ions et composés altèrent progressivement et lentement la structure et l'activité des toxines.

La perte du pouvoir toxique résulte sans doute d'un changement de conformation de la protéine native.

2.3.5. Anatoxines :

La détoxification des toxines est utilisée pour préparer des anatoxines ou toxines détoxifiées.

Une anatoxine a perdu irréversiblement son pouvoir toxique mais elle a conservée son pouvoir immunogène.

2.4. Pouvoir toxique :

2.4.1. Dose minima mortelle DMM :

Elle correspond à la plus faible dose de toxine qui, inoculé à un groupe d'animaux analogue, entraîne la mort de 100% de ce groupe après un temps définie.

2.4.2. DL 50 ou dose létale 50 % :

La DL 50 est la plus petite quantité de toxine qui, introduite chez les animaux entraîne la mort de 50 % des animaux inoculés de ce groupe après un temps défini.

2.4.3. Pouvoir toxique spécifique des toxines protéiques :

Les toxines protéiques ont dans l'organisme humain ou animal des actions toxiques particulières. En effet, elles présentent une affinité pour certaines structures cellulaires.

2.4.3.1. Toxines botuliniques :

Les toxines botuliniques sont neurotropes. Elles agissent sur les terminaisons cholinergiques ou synapse à terminaison neuromusculaire et parasymphatique.

L'influx nerveux ne déclenche plus de contraction musculaire et d'activité sécrétrice.

La toxine botulinique inhibe le fonctionnement de la jonction neuromusculaire de la synapse.

La toxine botulinique empêche la libération d'acétylcholine à partir des vésicules post-symphatique, il en résulte un blocage de la synapse neuro-effectrice.

2.4.3.2. Toxines tétaniques :

C'est une toxine neurotrophe agissant sur le système nerveux centrale.

La toxine tétanique agit aux jonctions synaptiques entre les inter-neurones spécifiques des voies inhibitrices et les motoneurones.

Après une multiplication locale des bacilles, la toxine migre le long du trajet nerveux vers la moelle épinière.

La toxine a donc une affinité pour le tissu nerveux. Elle se fixe sur un récepteur gangliosidique de la membrane du neurone. Elle agit au niveau des synapses inhibitrices.

Il y a libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et l'élément post-synaptique subit une dépolarisation. Il en résulte des modifications ioniques.

2.4.3.3. Toxine diphtérique :

La fraction A de la toxine diphtérique a une action enzymatique (ADP-ribosylation ou fonction ADP-ribosyl-transférase).

Elle assure le transfert du groupement ADP-ribose du NAD sur des protéines acceptrices.

Ici, la protéine acceptrice est le facteur d'élongation 2 qui intervient dans la synthèse protéique. Il en résulte une absence de l'élongation de la chaîne peptidique au niveau des ribosomes.

La toxine protéique peut exercer cet effet de blocage de la synthèse protéique sur toutes les cellules.

2.4.3.4. Toxine cholérique :

La toxine cholérique agit au niveau de la partie supérieure de l'intestin. Elle active une enzyme, l'adényl cyclase, augmente la concentration de l'AMP cyclique dans les entérocytes. Il en résulte une modification des transferts d'ions et d'eau, des pertes énormes d'électrolytes et d'eau dans l'intestin grêle.

La toxine entraîne ainsi un état de diarrhée et de déshydratation. Les selles sont abondantes, aqueuses. La déshydratation intense peut parfois engendrer la mort du sujet.

Cette toxine produit la dégénérescence des membranes captotitque qui lyse les membranes cellulaires.

2.5. Détoxification des toxines (Toxoides et Anatoxines) :

2.5.1. Toxoides naturels (Toxoides détoxifiées naturellement) :

Les toxines peuvent parfois engendrer spontanément des composés atoxiques mais immunogènes. La détoxification spontanée des toxines est lente et progressive. Elle subit l'influence du pH, de la température, du vieillissement de la préparation, de la présence de certains ions.

La perte du pouvoir toxique résulte sans doute d'un changement de conformation de la toxine, protéine native.

2.5.2. Anatoxine (toxine détoxifiée) :

Certaines conditions du milieu ou de culture peuvent entraîner la détoxification des toxines et la transformation en anatoxines.

Une anatoxine a perdu irréversiblement son pouvoir toxique mais a conservé son pouvoir immunogène.

2.5.2.1. Méthodes de détoxification :

- **Par le formol :**

Elle est facile et efficace pour la plupart des Gram positif. Elle est utilisée pour préparer efficacement l'anatoxine tétanique, diphtérique et botulinique.

- **Par la β -propiolactone, les UV et le glutaraldéhyde.**

2.5.2.2. Utilisation des anatoxines pour l'élaboration de vaccins :

Les anatoxines doivent être immunogènes, dénuées de toxicité et peu allergisantes. Pour les Gram positif, les toxines protéiques se détoxifient facilement.

Ces vaccins donnent une immunité active, personnelle, durable, spécifique et non immédiate.

2.6. Le pouvoir immunogène des toxines protéiques :

2.6.1. Les antitoxines :

2.6.1.1. Obtention :

L'infection d'un organisme par une bactérie toxigène ou la vaccination par une anatoxine X entraîne la formation, par l'organisme, d'anticorps spécifiques, antitoxines X.

2.6.1.2. Propriétés des antitoxines :

In vivo, l'antitoxine X s'associe spécifiquement à la toxine X et forme un complexe toxine X-anatoxine X.

La réaction spécifique entraîne une modification de la structure de la toxine. Or, la conformation de la toxine conditionne le pouvoir pathogène.

Dans le complexe, le site actif de la toxine est masqué ou rendu inaccessible. L'activité de la toxine est neutralisée entièrement par l'antitoxine. Le complexe toxine-anatoxine est atoxique.

Ainsi, les antitoxines sont des anticorps neutralisants protecteurs. Les toxines protéiques le plus nocives sont très sensibles à l'action des antitoxines.

2.6.1.3. Utilisation des antitoxines-Sérothérapie-Séroprévention :

- **Définition :**

La sérothérapie est l'utilisation de sérum dans un but thérapeutique.

- **Propriétés de la sérothérapie :**

La sérothérapie est efficace immédiatement.

Le sérum confère une immunité spécifique pour la toxine X. Ce sont les anticorps, antitoxine X du donneur, qui protègent l'organisme du receveur de l'action de la toxine X.

Le sérum du donneur n'induit pas la formation d'anticorps, antitoxine X par le sujet receveur.

Le sérum confère une immunité primaire et non durable.

Les anticorps antitoxine X ont une action limitée dans le temps puisque ce sont des composés (protéines à durée de vie limitée).

Ainsi le sérum contenant les antitoxines X confère au sujet une immunité immédiate, non personnelle, passive, spécifique et transitoire.