

## 17 Pathogénicité et virulence de *Streptococcus pneumoniae*

**BATAH Rima**

Laboratoire des écosystèmes aquatiques et terrestres, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de biologie, Université Mohamed-Cherif Messaadia, Souk Ahras, Algérie.

### Résumé

La propriété antiphagocytaire de la capsule est la clé de la virulence chez les pneumocoques. Ces bactéries représentent la cause principale de la pneumonie bactérienne, ainsi que de plusieurs autres pathologies parfois sévères, voire mortelles. La pathogénèse implique plusieurs facteurs de virulence, certains déclenchant des réactions inflammatoires après la lyse bactérienne, tandis que d'autres permettent aux pneumocoques d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Comprendre les mécanismes de régulation de ces facteurs et les interactions des pneumocoques avec les mécanismes de défense de l'hôte peut grandement contribuer au développement de stratégies de traitement et de prévention contre les infections provoquées par ce pathogène. La recherche de solutions thérapeutiques et préventives nécessite une compréhension approfondie de la manière dont ces facteurs de virulence interagissent et sont régulés. L'objectif ultime est d'élaborer des approches ciblées qui affaiblissent la capacité des pneumocoques à causer des dommages tout en renforçant la réponse immunitaire naturelle de l'organisme. Cette approche pourrait potentiellement réduire l'impact des infections pneumococques, améliorant ainsi la santé publique.

**Mots clés:** *Streptococcus pneumoniae*, virulence, pathogénicité, capsule.

### 17.1 Introduction

*Streptococcus pneumoniae*, anciennement classifié sous le nom de *Diplococcus pneumoniae*, a été découvert par Pasteur en France et Sternberg aux États-Unis en 1881 (1). Cette bactérie a été reclassée en tant que *Streptococcus pneumoniae* en raison de ses similitudes génétiques avec *Streptococcus* (2). Cependant, elle se distingue des autres streptocoques par sa morphologie, caractérisée par une capsule polysaccharidique spécifique, sa

solubilité dans la bile (Lyse), et sa sensibilité à l'optochine (3). De nombreuses avancées ont été réalisées pour approfondir notre compréhension de la pathogénèse, de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation des vaccins dans le traitement des infections à pneumocoques causées par cette bactérie.

L'historique de classification de *Streptococcus pneumoniae* est fascinant, liant les contributions de Pasteur en France et Sternberg aux États-Unis en 1881 (1). Ce micro-organisme a subi un reclassement en tant que *Streptococcus pneumoniae* en raison de ses similitudes génétiques avec *Streptococcus* (2). Cependant, ses caractéristiques distinctives, telles que sa morphologie, marquée par une capsule polysaccharidique spécifique, ainsi que sa solubilité dans la bile (Lyse) et sa sensibilité à l'optochine (3), le différencient nettement des autres streptocoques.

Des progrès significatifs ont été accomplis dans la compréhension approfondie de la pathogénèse de cette bactérie, de sa résistance aux antibiotiques, et de l'efficacité des vaccins pour contrer les infections à pneumocoques. Ces avancées ouvrent la voie à des perspectives prometteuses pour le traitement et la prévention de ces infections, soulignant l'importance cruciale de la recherche dans le domaine de la microbiologie.

## 17.2 Taxonomie

**Règne:** Bacteria,

**Phylum:** Firmicutes,

**Classe:** Bacilli,

**Ordre:** Lactobacillales,

**Famille:** *Streptococcaceae*,

**Genre:** *Streptococcus*.

**Espèce:** *Streptococcus pneumoniae* (4).

## 17.3 Habitat

Les pneumocoques sont normalement présents dans le rhinopharynx de plusieurs personnes saines. Ces bactéries ne provoquent de maladies qu'en présence d'infection virale ou d'autres facteurs favorisant leurs disséminations dans la voie respiratoire basse, l'oreille moyenne, les sinus, et le sang(3,5).

## 17.4 Caractères bactériologiques

*S. pneumoniae* est une bactérie sous forme de diplocoques à Gram-positif qui se regroupe le plus souvent par deux chaînettes formant un huit ou en courtes chaînettes (1). Sa taille est comprise entre 0.5 et 1.25  $\mu\text{m}$ , elle est immobile et dépourvue de spore (6). Dans les échantillons cliniques, elle apparaît généralement de forme lancéolée avec une extrémité pointue et une autre extrémité ronde. Elle possède une capsule polysaccharidique qui enveloppe complètement chaque paire de cocci. La coloration de la capsule avec des colorants spécifiques, tels que l'Encre de Chine ou la réaction Quellung (Neufeld) (3), permet une visualisation facile.

*S. pneumoniae* est une bactérie aéro-anaérobie facultative. Elle peut être cultivée à des températures allant de 25 à 40°C (37°C étant la température optimale) et avec un pH entre 6.5 et 8.3 (7.8 étant le pH optimal). La culture est améliorée par la présence de 5 à 10% de CO<sub>2</sub> (2). Les pneumocoques sont fastidieux et ne se cultivent que sur des milieux enrichis tels que la gélose au sang ou la gélose au sang cuit. Les substances contenues dans ces milieux fournissent les nutriments et enzymes nécessaires à leur croissance (6).

Sur la gélose au sang, la morphologie des colonies dépend de leur nature (capsulée ou non), du type d'incubation (aérobie ou anaérobie) et de la durée d'incubation. Elles sont lisses, muqueuses et  $\alpha$ -hémolytiques (3,7). Les colonies capsulées produisent des colonies rondes et mucoïdes mesurant entre 1 et 3 mm de diamètre après une nuit d'incubation. Certaines souches, comme le type 3 de *S. pneumoniae* (le plus virulent), produisent une quantité importante de capsule et donc génèrent de nombreuses colonies mucoïdes (8).

Les colonies non capsulées semblent petites et plates. Une incubation prolongée donne des colonies petites (ombiliquées), grises et brillantes. L'aplanissement central est dû à la production d'enzymes intracellulaires telles que l'amidase (8).

Les capsules sont présentes dans les souches cliniques mais sont perdues lors des repiquages. Les souches non capsulées sont appelées rugueuses (R), elles sont non virulentes et sont éliminées par phagocytose (6).

La culture dans un milieu liquide en aérobie et sans ajout de sang montre une turbidité du milieu après 6 à 12 heures d'incubation, mais cette turbidité peut totalement disparaître après 24 à 36 heures. Dans le bouillon, les

pneumocoques apparaissent sous forme de courtes chaînettes ou de cocci isolés. Une incubation prolongée génère de l'acide lactique, diminuant le pH et inhibant la croissance bactérienne (3,6).

*S. pneumoniae* est catalase négative, oxydase négative, et esculine négative. Elle fermente plusieurs sucres, y compris l'inuline, ce qui permet de la différencier des autres streptocoques. *S. pneumoniae* produit une enzyme autolytique, l'amidase, qui solubilise le peptidoglycane de la paroi cellulaire, donnant un aspect en cratère (concave) aux colonies les plus âgées (3). Cette activité autolytique peut être augmentée par des agents tensioactifs tels que la bile et les sels biliaires (5).

## 17.5 Identification des pneumocoques

Le diagnostic de *S. pneumoniae* repose sur plusieurs critères, notamment la lyse par la bile, la mise en évidence d'une capsule, la sensibilité à l'optochine et la résistance à la bacitracine (Tableau 17.1).

**Solubilité dans la bile :** La solubilité dans la bile s'effectue en ajoutant quelques gouttes de 10% de désoxycholate de sodium à 1 ml de bouillon de culture, puis en laissant incuber toute une nuit. La culture devient claire en raison de la lyse des pneumocoques. Ce test peut également être réalisé sur gélose au sang en ajoutant quelques gouttes de la solution de bile à 10% sur les colonies et en observant leur lyse après quelques minutes (3).

**Sensibilité à l'optochine :** Ce test consiste à appliquer un disque d'optochine sur la gélose au sang ensemencée par la souche à tester. L'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque après incubation indique un résultat positif (3).

**Sensibilité aux agents physiques et chimiques:** Les pneumocoques sont des bactéries extrêmement fragiles, rapidement tuées par la plupart des désinfectants et à une température de 55°C pendant 10 minutes. Il est difficile de maintenir la culture de cet organisme en laboratoire. La conservation des souches sur une longue durée est possible uniquement par la méthode de lyophilisation (3).

**Tableau 17.1. Différences entre *S. pneumoniae* et les autres streptocoques (3).**

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. faecalis</i>	<i>S. viridans</i>
Présence de capsule	+	-	-
Réaction de Quellung	+	-	-
Aspect en cratère des colonies	+	-	-
Résistance à 60° (30 min)	-	+	-
Culture dans 6.5% de NaCl	-	+	-
Sensibilité à l'optochine	+	-	-
Solubilité dans la bile	+	-	-
Fermentation de l'inuline	+	-	-

**Antigène capsulaire:** La détection de l'antigène capsulaire repose sur l'utilisation d'un sérum anti-pneumococcique polyvalent dirigé contre tous les types capsulaires. Plusieurs méthodes, dont la réaction de Neufeld (gonflement capsulaire = Quellung), permettent de détecter l'antigène capsulaire. Ce sérotypage implique le test de la suspension de cellules bactériennes avec des antisérums pneumococciques spécifiques dirigés contre le polysaccharide capsulaire. Les réactions antigène-anticorps et le gonflement capsulaire sont observés au microscope à contraste de phase (9,10).

La recherche des antigènes capsulaires peut également être réalisée par agglutination de particules de latex sensibilisées, directement sur le liquide céphalorachidien après chauffage à 100 °C pendant 5 minutes. Cette recherche peut aussi être effectuée sur les urines concentrées chauffées 5 minutes à 100 °C ou sur le sérum chauffé à 56 °C pendant 30 minutes (2,11).

## **17.6 Pathologies et infections associées à la bactérie**

Le *S. pneumoniae* affecte fréquemment les nourrissons, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques (1,12). Le taux de mortalité attribuable à cette pathologie s'élève à 15%. Ce pourcentage connaît une augmentation en fonction de divers facteurs tels que l'âge, la présence de maladies sous-jacentes, la circulation sanguine, les infections métastatiques, et certains sérotypes de pneumocoques, notamment le sérotype 3 et 7. En outre, d'autres affections sont associées à cette bactérie, notamment les otites moyennes, la septicémie, les infections cutanées, et surtout la méningite, en particulier la méningite néonatale. Il convient de noter que les méningites

causées par les pneumocoques sont les plus virulentes, avec un taux de mortalité atteignant 20% (13).

## **17.7 Réservoir, transmission et voies d'infection**

Les infections à *S. pneumoniae* surviennent exclusivement chez l'être humain, et aucun réservoir animal n'a été identifié dans la nature. La transmission des pneumocoques d'une personne à une autre se fait par le contact direct avec les sécrétions respiratoires contaminées ou par contact avec un objet contaminé (fomite) (1,5). Une fois qu'une personne est exposée, la bactérie peut coloniser avec le potentiel de développer une infection, notamment après avoir pénétré dans les poumons. Il est également possible que la transmission de ce pathogène soit verticale, c'est-à-dire de la mère à son fœtus ou à son nouveau-né (5).

## **17.8 Traitement**

La pénicilline demeure l'antibiotique de choix contre ce pathogène. Cependant, plusieurs études ont signalé la présence de résistance de cette bactérie à la pénicilline (7). Cette résistance ne résulte pas de la production de pénicillinase, mais plutôt de la modification des protéines de liaison à la pénicilline (PBPs), auxquelles les pénicillines présentent une affinité réduite. Bien que d'autres alternatives antibiotiques, telles que les macrolides, puissent être administrées, il est important de noter que la résistance des pneumocoques à cette classe d'antibiotiques demeure possible (7).

## **17.9 Pathogénèse de l'infection par la bactérie**

L'habitat naturel de *S. pneumoniae* est la muqueuse des voies respiratoires supérieures. Le portage de cette bactérie chez les adultes en bonne santé se situe entre 40 et 70%. Les infections à pneumocoques ont généralement pour origine cette flore normale (infections endogènes) (3,7).

Les facteurs de risque incluent les infections antérieures, telles que la grippe, les maladies cardio-pulmonaires primaires, l'ablation de la rate, ou des défauts du système du complément.

Les infections les plus significatives causées par ce pathogène comprennent les pneumonies lobaires, la broncho-pneumopathie, les

exacerbations aiguës de la bronchite chronique, les otites moyennes, les sinusites, les méningites, les ulcères cornéens et les septicémies (5).

### **17.9.1 Facteurs de virulence**

La colonisation du système respiratoire supérieur et le processus d'infection chez *S. pneumoniae* font intervenir plusieurs facteurs de virulence, classés en fonction du type de réponse qu'ils induisent chez la cellule hôte (14). Ces facteurs assurent tout d'abord l'adhésion, correspondant à la colonisation, puis l'évasion et l'invasion, correspondant à la phase de l'infection.

Parmi les facteurs de virulence de surface chez les pneumocoques, on compte la capsule et la PspA, qui empêchent la phagocytose en inhibant le complément (15). D'autres facteurs peuvent également s'exprimer lors de la lyse et de la destruction des pneumocoques, tels que la paroi cellulaire et des éléments associés, la pneumolysine, entraînant ainsi une réponse inflammatoire en activant le complément (16).

#### ***17.9.1.1 Les polysaccharides capsulaires***

La capsule des pneumocoques est le déterminant le plus important de la virulence, permettant la différenciation de plus de 90 sérotypes en raison des différences dans la composition antigénique des polysaccharides capsulaires. Cette capsule constitue une protection cruciale contre la phagocytose, et les souches non capsulées sont incapables de causer la maladie.

Les souches virulentes de *S. pneumoniae* possèdent une capsule polysaccharidique (17). En raison de l'acidité et de la nature hydrophile de la capsule, la bactérie peut échapper à la phagocytose par les macrophages, assurant ainsi une meilleure protection contre les anticorps et les protéines du complément (2).

Pendant la période de colonisation et d'invasion, *S. pneumoniae* subit un mécanisme de transition appelé la "variation de phase". Cette variation spontanée se manifeste par des colonies transparentes (colonies rugueuses avec une production d'une capsule fine) et des colonies opaques (colonies lisses) avec une capsule plus épaisse (3). Les différences d'opacité des colonies sont corrélées aux différences de virulence. En effet, les variants transparents sont capables de coloniser le nasopharynx, tandis que les variants opaques montrent

une virulence accrue lors de l'invasion, leur permettant d'échapper à la phagocytose (18).

### **17.9.1.2 Les protéines pneumococciques**

La structure de la paroi des pneumocoques est similaire à celle des autres espèces de *Streptococcus spp.* Plusieurs protéines de surface, ancrées dans le peptidoglycane et s'étendant vers l'extérieur dans la capsule, permettent aux pneumocoques d'échapper au système immunitaire de l'hôte (10).

- **Protéine de surface PspA (Pneumococcal surface protein A):** Elle agit en tant qu'adhésine et protectrice pour les pneumocoques, permettant à la bactérie d'échapper à la phagocytose par les macrophages et évitant l'opsonisation par le système du complément. De plus, elle contribue à l'apport en fer nécessaire à la croissance des pneumocoques (14).
- **Choline-binding protéine (CbpA ou PspC):** Elle favorise l'adhésion aux cellules épithéliales pulmonaires et aux cellules de la muqueuse du nasopharynx (10).
- **Pneumolysine (Ply):** Cette toxine, présente chez tous les sérotypes, prévient l'activation du complément et provoque la lyse de la cellule hôte. La pneumolysine altère la fonction de la clairance mucociliaire de l'épithélium respiratoire et inhibe les cellules phagocytaires (17).
- **Neuraminidase (NanA et NanB):** Elles agissent sur l'acide sialique présent à la surface des cellules hôtes (1).
- **Hyaluronate lyase (Hyl):** Elle dégrade l'acide hyaluronique, un composant important de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi la dissémination des bactéries (19).
- **Enzymes lytiques:** Plusieurs hydrolases de surface, telles que LytA, LytB, LytC, et pce, sont capables de dégrader la paroi des pneumocoques et libérer les facteurs de virulence (19). Par exemple, l'autolysine (LytA) clive le peptidoglycane, provoquant la lyse bactérienne et libérant des facteurs de virulence comme la pneumolysine (19). D'autres protéines, telles que PspP (Pneumococcal serine-rich repeat Protein), Enolase (Eno), PavA, PavB (Pneumococcal adhesion and virulence), et PsaA (Pneumococcal surface adhesine A), sont également impliquées dans l'adhésion essentielle à la colonisation des voies aériennes supérieures (1,10).



- **Protéases:**
  - **IgA1 protéase:** Cette enzyme protéolytique produite par les pneumocoques dégrade les IgA, facilitant l'adhérence de la bactérie aux membranes muqueuses et contribuant aux phénomènes d'invasion et de colonisation (10).
  - **Sérine protéase:** Elle dégrade le fibrinogène, les immunoglobulines et d'autres protéines de la matrice extracellulaire, facilitant la pénétration des pneumocoques dans les muqueuses et le système sanguin (10).
- **Leucocidine pneumococcique:** Analogie de la leucocidine staphylococcique, c'est une toxine qui provoque la lyse des leucocytes, contribuant à la propagation de la bactérie dans les tissus (13).

### ***17.9.1.3 La paroi bactérienne***

Les acides teichoïques, les acides lipoteichoïques et le peptidoglycane induisent de l'inflammation. Les monocytes sont activées quand les acides teichoïques sont libérés au cours de la lyse, un afflux rapide de leucocytes, la voie alterne du complément est activée et le facteur d'activation plaquettaire est activé (10).

### ***17.9.1.4 Les pili***

La structure des pili permet aux *S. pneumoniae* d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales respiratoires humaines. La dissémination des *S. pneumoniae* possédant des pili de type PI-1 et PI-2 a été rapportée (20,21).

La combinaison de ces facteurs de virulence contribue à la colonisation, à l'invasion, à l'inhibition de la phagocytose, à l'inflammation et à la destruction des tissus. L'ensemble des facteurs impliqués, leur localisation et leurs fonctions sont présentés dans le tableau 17.2 et la figure 17.1.

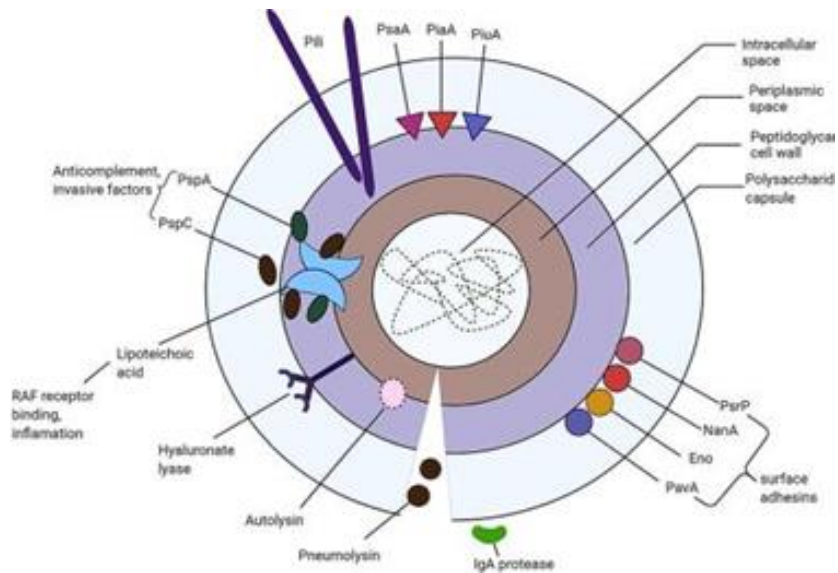
**Tableau 17.2. Les facteurs de virulence de *S. pneumoniae* (1,10)**

<b>Facteurs de virulence</b>	<b>Localisation</b>	<b>Fonction biologique</b>
Capsule polysaccharidique	Couche de polysaccharide sur la paroi cellulaire	- Permet à la bactérie d'échapper de la muqueuse nasale.
		- Permet l'adhérence et la colonisation aux nasopharynx.
		- Inhibe la phagocytose par le système immunitaire inné.
		- Échappe aux neutrophiles.
		- Inhibe le complément et la reconnaissance par les immunoglobulines.
Pneumolysine	Toxine cytoplasmique	- Se lie aux membranes avec cholestérol.
		- Forme des pores, provoquant la lyse.
		- Induit l'inflammation.
		- Active le complément et module la production de chimiokines et de cytokines.
Autolysine	Enzyme intracellulaire produite par les bactéries Gram négatives	- Provoque la lyse cellulaire.
		- Clive le peptidoglycane.
		- Expose les cellules hôtes à la pneumolysine et aux acides teichoïques.
		- Contribue à la colonisation bactérienne.
Protéine de surface A	Se lie à la paroi bactérienne	- Protège contre le système de complément de l'hôte.
		- Aide à la colonisation par l'adhésion à la membrane des cellules épithéliales.
		- Diminue la déposition du complément.
CbpA (Choline-	Se lie à la paroi	- Protège contre le système du

binding protein)	bactérienne	complément de l'hôte.
		- Se lie aux récepteurs comme les IgA pendant la colonisation et l'invasion du nasopharynx. - Adhésion et colonisation aux cellules du nasopharynx.
PsaA (Pneumococcal surface adhesin A)	La surface de la paroi bactérienne	- Transporte le magnésium et le zinc dans le cytoplasme de la bactérie.
		- Aide dans l'invasion des cellules épithéliales pendant la colonisation du nasopharynx.
LytB, LytC, CbpC, CbpG	Se lie à la paroi bactérienne	- Permet la colonisation bactérienne du nasopharynx.
		- Modifie les protéines de la surface cellulaire et permet la liaison aux récepteurs des cellules hôtes.
		- Important dans la reconnaissance de la cellule hôte.
Pili	Surface cellulaire de la bactérie	- Permet l'adhérence et la colonisation des cellules épithéliales dans le nasopharynx.
		- Inhibe la phagocytose par les cellules du système immunitaire.
Bactériocine	Produite et sécrétée par la bactérie	- Inhibe la croissance des bactéries compétentes.
Neuraminidase	Se lie à la paroi bactérienne	- Dégrade le mucus.
		- Permet la croissance et la survie de la bactérie.
		- Aide à l'adhésion.
Biofilm	-	- Aide à réduire la reconnaissance des bactéries par le système immunitaire de la cellule hôte.

		- Réduit l'impact des antibiotiques sur la bactérie.
Acide lipoteichoïque	Lié à la membrane	- Cause l'inflammation.
IgA protéase	Sécrété par la bactérie	- Clive les IgA.
Autres protéines de surface	La surface de la paroi bactérienne	- Agissent comme des adhésines.
		- Permettent d'échapper au système immunitaire en inhibant le complément.
		- Contrôlent l'inflammation et affectent la production des cytokines.

Ces facteurs de virulence jouent un rôle crucial dans la pathogénèse de *S. pneumoniae*, en assurant sa survie, sa colonisation et sa capacité à échapper aux mécanismes de défense de l'hôte.



**Figure 17.1.**Facteurs de virulence chez *S. pneumoniae* (20).

La pathogénèse de l'infection par les pneumocoques implique plusieurs étapes clés :

1. **Adhésion et colonisation:** Les pneumocoques colonisent les voies respiratoires supérieures, en particulier au niveau du nasopharynx. Ils s'attachent aux cellules épithéliales grâce à des protéines de surface, telles que PspA, PspB, PspC, PspE, PspF, PspG, PspH, PspI, PspJ, PspK, PspL, PspM, PspN, PspO, PspP, PspQ, PspR, PspS, PspT, PspU, PspV, PspW, PspX, PspY, PspZ, PspAA, PspAB, PspAC, PspAD, PspAE, PspAF, PspAG, PspAH, PspAI, PspAJ, PspAK, PspAL, PspAM, PspAN, PspAO, PspAP, PspAQ, PspAR, PspAS, PspAT, PspAU, PspAV, PspAW, PspAX, PspAY, PspAZ, PspBA, PspBB, PspBC, PspBD, PspBE, PspBF, PspBG, PspBH, PspBI, PspBJ, PspBK, PspBL, PspBM, PspBN, PspBO, PspBP, PspBQ, PspBR, PspBS, PspBT, PspBU, PspBV, PspBW, PspBX, PspBY, PspBZ, PspCA, PspCB, PspCC, PspCD, PspCE, PspCF, PspCG, PspCH, PspCI, PspCJ, PspCK, PspCL, PspCM, PspCN, PspCO, PspCP, PspCQ, PspCR, PspCS, PspCT, PspCU, PspCV, PspCW, PspCX, PspCY, PspCZ, PspDA, PspDB, PspDC, PspDD, PspDE, PspDF, PspDG, PspDH, PspDI, PspDJ, PspDK, PspDL, PspDM, PspDN, PspDO, PspDP, PspDQ, PspDR, PspDS, PspDT, PspDU, PspDV, PspDW, PspDX, PspDY, PspDZ, PspEA, PspEB, PspEC, PspED, PspEE, PspEF, PspEG, PspEH, PspEI, PspEJ, PspEK, PspEL, PspEM, PspEN, PspEO, PspEP, PspEQ, PspER, PspES, PspET, PspEU, PspEV, PspEW, PspEX, PspEY, PspEZ, PspFA, PspFB, PspFC, PspFD, PspFE, PspFF, PspFG, PspFH, PspFI, PspFJ, PspFK, PspFL, PspFM, PspFN, PspFO, PspFP, PspFQ, PspFR, PspFS, PspFT, PspFU, PspFV, PspFW, PspFX, PspFY, PspFZ, PspGA, PspGB, PspGC, PspGD, PspGE, PspGF, PspGG, PspGH, PspGI, PspGJ, PspGK, PspGL, PspGM, PspGN, PspGO, PspGP, PspGQ, PspGR, PspGS, PspGT, PspGU, PspGV, PspGW, PspGX, PspGY, PspGZ, PspHA, PspHB, PspHC, PspHD, PspHE, PspHF, PspHG, PspHH, PspHI, PspHJ, PspHK, PspHL, PspHM, PspHN, PspHO, PspHP, PspHQ, PspHR, PspHS, PspHT, PspHU, PspHV, PspHW, PspHX, PspHY, PspHZ, PspIA, PspIB, PspIC, PspID, PspIE, PspIF, PspIG, PspIH, PspII, PspIJ, PspIK, PspIL, PspIM, PspIN, PspIO, PspIP, PspIQ, PspIR, PspIS, PspIT, PspIU, PspIV, PspIW, PspIX, PspIY, PspIZ, PspJA, PspJB, PspJC, PspJD, PspJE, PspJF, PspJG, PspJH, PspJI, PspJJ, PspJK, PspJL, PspJM, PspJN, PspJO, PspJP, PspJQ, PspJR, PspJS, PspJT, PspJU, PspJV, PspJW, PspJX, PspJY, PspJZ, PspKA, PspKB, PspKC, PspKD, PspKE, PspKF, PspKG, PspKH, PspKI, PspKJ, PspKK, PspKL, PspKM, PspKN, PspKO, PspKP, PspKQ, PspKR, PspKS, PspKT, PspKU, PspKV, PspKW, PspKX, PspKY, PspKZ, PspLA, PspLB, PspLC, PspLD, PspLE, PspLF, PspLG, PspLH, PspLI, PspLJ, PspLK, PspLL, PspLM, PspLN, PspLO, PspLP, PspLQ, PspLR, PspLS, PspLT, PspLU, PspLV, PspLW, PspLX, PspLY, PspLZ, PspMA, PspMB, PspMC, PspMD, PspME, PspMF, PspMG, PspMH, PspMI, PspMJ, PspMK, PspML, PspMM, PspMN, PspMO, PspMP, PspMQ, PspMR, PspMS, PspMT, PspMU, PspMV, PspMW, PspMX, PspMY, PspMZ, PspNA, PspNB, PspNC, PspND, PspNE, PspNF, PspNG, PspNH, PspNI, PspNJ, PspNK, PspNL, PspNM, PspNN, PspNO, PspNP, PspNQ, PspNR, PspNS, PspNT, PspNU, PspNV, PspNW, PspNX, PspNY, PspNZ, PspOA, PspOB, PspOC, PspOD, PspOE, PspOF, PspOG, PspOH, PspOI, PspOJ, PspOK, PspOL, PspOM, PspON, PspOO, PspOP, PspOQ, PspOR, PspOS, PspOT, PspOU, PspOV, PspOW, PspOX, PspOY, PspOZ, PspPA, PspPB, PspPC, PspPD, PspPE, PspPF, PspPG, PspPH, PspPI, PspPJ, PspPK, PspPL, PspPM, PspPN, PspPO, PspPP, PspPQ, PspPR, PspPS, PspPT, PspPU, PspPV, PspPW, PspPX, PspPY, PspPZ, PspQA, PspQB, PspQC, PspQD, PspQE, PspQF, PspQG, PspQH, PspQI, PspQJ, PspQK, PspQL, PspQM, PspQN, PspQO, PspQP, PspQQ, PspQR, PspQS, PspQT, PspQU, PspQV, PspQW, PspQX, PspQY, PspQZ, PspRA, PspRB, PspRC, PspRD, PspRE, PspRF, PspRG, PspRH, PspRI, PspRJ, PspRK, PspRL, PspRM, PspRN, PspRO, PspRP, PspRQ, PspRR, PspRS, PspRT, PspRU, PspRV, PspRW, PspRX, PspRY, PspRZ, PspSA, PspSB, PspSC, PspSD, PspSE, PspSF, PspSG, PspSH, PspSI, PspSJ, PspSK, PspSL, PspSM, PspSN, PspSO, PspSP, PspSQ, PspSR, PspSS, PspST, PspSU, PspSV, PspSW, PspSX, PspSY, PspSZ, PspTA, PspTB, PspTC, PspTD, PspTE, PspTF, PspTG, PspTH, PspTI, PspTJ, PspTK, PspTL, PspTM, PspTN, PspTO, PspTP, PspTQ, PspTR, PspTS, PspTT, PspTU, PspTV, PspTW, PspTX, PspTY, PspTZ, PspUA, PspUB, PspUC, PspUD, PspUE, PspUF, PspUG, PspUH, PspUI, PspUJ, PspUK, PspUL, PspUM, PspUN, PspUO, PspUP, PspUQ, PspUR, PspUS, PspUT, PspUU, PspUV, PspUW, PspUX, PspUY, PspUZ, PspVA, PspVB, PspVC, PspVD, PspVE, PspVF, PspVG, PspVH, PspVI, PspVJ, PspVK, PspVL, PspVM, PspVN, PspVO, PspVP, PspVQ, PspVR, PspVS, PspVT, PspVU, PspVV, PspVW, PspVX, PspVY, PspVZ, PspWA, PspWB, PspWC, PspWD, PspWE, PspWF, PspWG, PspWH, PspWI, PspWJ, PspWK, PspWL, PspWM, PspWN, PspWO, PspWP, PspWQ, PspWR, PspWS, PspWT, PspWU, PspWV, PspWW, PspWX, PspWY, PspWZ, PspXA, PspXB, PspXC, PspXD, PspXE, PspXF, PspXG, PspXH, PspXI, PspXJ, PspXK, PspXL, PspXM, PspXN, PspXO, PspXP, PspXQ, PspXR, PspXS, PspXT, PspXU, PspXV, PspXW, PspXX, PspXY, PspXZ, PspYA, PspYB, PspYC, PspYD, PspYE, PspYF, PspYG, PspYH, PspYI, PspYJ, PspYK, PspYL, PspYM, PspYN, PspYO, PspYP, PspYQ, PspYR, PspYS, PspYT, PspYU, PspYV, PspYW, PspYX, PspYY, PspYZ, PspZA, PspZB, PspZC, PspZD, PspZE, PspZF, PspZG, PspZH, PspZI, PspZJ, PspZK, PspZL, PspZM, PspZN, PspZO, PspZP, PspZQ, PspZR, PspZS, PspZT, PspZU, PspZV, PspZW, PspZX, PspZY, PspZZ.
2. **Invasion :** Après l'adhésion et la colonisation, la bactérie peut envahir les tissus sous-jacents tels que l'oreille moyenne, les sinus et les poumons. Les pneumocoques utilisent des facteurs de virulence tels que la neuraminidase et les protéines d'adhésion pour dégrader et traverser la barrière épithéliale (11,12).
3. **Évasion du système immunitaire:** *S. pneumoniae* possède plusieurs mécanismes permettant d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Cela inclut la modification des protéines de surface pour éviter la reconnaissance par les anticorps et la production de la capsule polysaccharidique pour échapper à la phagocytose (15).
4. **Réponse inflammatoire:** La réponse inflammatoire peut contribuer à la pathogénèse de l'infection en causant des dommages aux tissus hôtes. Les macrophages et les neutrophiles sont attirés vers le site de l'infection, entraînant la production de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines. Les symptômes de l'inflammation comprennent la douleur et la fièvre (15).
5. **Multipliation et dissémination:** La bactérie se multiplie et forme des colonies, favorisant sa propagation à d'autres sites dans le corps (23).
6. **Production de toxines:** *S. pneumoniae* produit plusieurs toxines contribuant à sa virulence. Les enzymes lytiques telles que LytA dégradent la paroi bactérienne, tandis que la pneumolysine (Ply) provoque la lyse des cellules hôtes et altère la clairance mucociliaire (14,23).

Ces différentes étapes soulignent la complexité de l'interaction entre *S. pneumoniae* et l'hôte, mettant en lumière les stratégies adaptatives de la bactérie pour établir et maintenir une infection. La compréhension de ces mécanismes est cruciale pour le développement de stratégies thérapeutiques et préventives efficaces contre les infections pneumococciques.

## **17.9.2 Régulation des facteurs de virulence**

La régulation de l'expression des facteurs de virulence en répondant aux signaux de l'environnement est essentielle à la virulence de la bactérie et à l'optimisation de sa capacité à coloniser l'hôte et à provoquer des maladies. Cette régulation est influencée par plusieurs mécanismes:

### ***17.9.2.1 Système à deux composants***

Il existe un système à deux composants (TCS) impliqué dans la régulation de certains facteurs de virulence chez *S. pneumoniae*. Ce système comprend une histidine kinase (hk) membranaire agissant en tant que senseur et un régulateur cytoplasmique (rr) fonctionnant comme régulateur transcriptionnel. Ainsi, une protéine sensorielle et une protéine de réponse sont impliquées dans ce mécanisme (24). Le système à deux composants TCS permet aux bactéries de percevoir et de s'adapter à différents stimuli. Lorsqu'un stimulus est détecté, l'histidine kinase s'autophosphoryle, transférant ensuite le groupement phosphate à la protéine de réponse (rr). Cette phosphorylation active le régulateur cytoplasmique, qui agit en tant que régulateur transcriptionnel (25).

L'activation de ce système conduit à des changements dans l'expression des gènes de virulence. À titre d'exemple, le système à deux composants TCS06 contrôle la transcription de *pspA*, mais de manière négative, régulant ainsi négativement l'expression de ce gène (26). Cette régulation précise des gènes de virulence par les systèmes à deux composants joue un rôle clé dans la capacité de *S. pneumoniae* à répondre et à s'adapter à son environnement, influençant ainsi sa virulence et sa capacité à établir une infection.

### ***17.9.2.2 Régulation par le quorum-sensing***

L'utilisation du quorum sensing par *S. pneumoniae* est un mécanisme sophistiqué qui lui permet de détecter la densité de sa propre population grâce à des autoinducteurs. Une fois qu'un certain seuil de densité cellulaire est atteint, les *S. pneumoniae* activent l'expression de certains facteurs de virulence. Dans ce processus, la production et la perception des peptides de communication cellulaire (CSP) jouent un rôle crucial, permettant la régulation de la compétence génétique.

La compétence bactérienne des pneumocoques est un phénomène qui permet l'acquisition de nouveaux facteurs de virulence par le biais du transfert horizontal de gènes (27). Cette compétence génétique favorise l'échange de matériel génétique entre les cellules bactériennes, ce qui peut conduire à l'acquisition de nouvelles caractéristiques génétiques, y compris des facteurs de virulence supplémentaires. Ainsi, le quorum sensing et la compétence génétique contribuent à la plasticité génétique de *S. pneumoniae*, renforçant sa capacité à s'adapter et à évoluer en réponse à son environnement.

### ***17.9.2.3 Régulation par les facteurs de transcription***

Les facteurs de transcription jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'expression des gènes de virulence chez *S. pneumoniae*. Ces protéines ont la capacité de se lier aux régions promotrices des gènes de virulence, agissant ainsi pour activer ou inhiber leur transcription.

Un exemple concret de régulateur transcriptionnel est CcpA (Catabolite control protein A), qui semble jouer un rôle crucial dans la régulation de la synthèse de la capsule et de plusieurs autres facteurs de virulence chez les pneumocoques (28). CcpA est impliqué dans le contrôle de l'utilisation des sources de carbone par la bactérie, ce qui peut avoir un impact direct sur la régulation de la virulence. Sa capacité à agir en tant que régulateur transcriptionnel souligne son importance dans la modulation de l'expression des gènes associés à la virulence de *S. pneumoniae*.

### ***17.9.2.4 Régulation par l'environnement hôte***

En réponse à des signaux environnementaux spécifique, les pneumocoques peuvent réguler l'expression de leur facteur de virulence (27).

## **17.10 . Interactions avec les mécanismes de défense de l'hôte**

L'hôte doté d'un système immunitaire sain et bien développé a la capacité d'éliminer la bactérie *Streptococcus pneumoniae* avant qu'elle ne devienne pathogène et ne cause des maladies (29,30). Cependant, la capacité à éliminer les bactéries avant qu'elles ne causent la maladie dépend de la qualité du système immunitaire, de son efficacité, et est intimement liée à l'âge du patient (29,31).

*Streptococcus pneumoniae* peut déclencher une réponse immunitaire de l'hôte, mais elle a également développé des mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Voici quelques exemples d'interactions entre *S. pneumoniae* et les mécanismes de défense de l'hôte:

1. **Barrière physique:** La muqueuse et les cellules épithéliales respiratoires constituent une barrière protectrice. Les cellules épithéliales sécrètent du mucus chargé négativement, assurant l'humidité et le piégeage des pathogènes. Les muqueuses ciliées des voies respiratoires garantissent la clearance mucociliaire. Les cellules épithéliales respiratoires recrutent d'autres cellules par la production de cytokines et de chimiokines, éliminant les pneumocoques via des peptides antimicrobiens tels que les défensines, l'apolactoferrine humaine et le lysozyme (33–35). Les pneumocoques utilisent des facteurs de virulence, tels que les adhésines et les neuraminidases, pour traverser la muqueuse.
2. **Réponse immunitaire innée:** Les neutrophiles et les macrophages sont mobilisés pour phagocyter les pneumocoques. Les récepteurs de surface (PRRs) reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), déclenchant une réponse inflammatoire, la production de cytokines, et activant le système du complément pour éliminer les bactéries (36).
3. **Opsonisation et phagocytose:** Les IgA, présentes au niveau des muqueuses, opsonisent les pneumocoques, favorisant la phagocytose. Cependant, la présence d'une IgA1 protéase chez *S. pneumoniae* diminue l'opsonisation, permettant à la bactérie d'échapper à la phagocytose (18,38).
4. **Réponse inflammatoire excessive:** Une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires peut conduire à une réponse inflammatoire excessive, contribuant à la gravité des infections à pneumocoques.
5. **Réponse immunitaire adaptative:** La réponse immunitaire adaptative implique les cellules B activées par les antigènes, la production d'anticorps spécifiques aux antigènes des pneumocoques, et l'immunité à médiation cellulaire par les cellules T.
6. **Formation de biofilm:** Les biofilms, formés dans les voies respiratoires, rendent les pneumocoques plus résistants aux antibiotiques et à la phagocytose.



7. **Cytolyse:** La production de toxines, telle que la pneumolysine, peut altérer les cellules épithéliales et les cellules immunitaires, favorisant la dissémination des bactéries dans les tissus environnants (1).

L'interaction complexe entre *S. pneumoniae* et les mécanismes de défense de l'hôte déterminent le résultat de l'infection, allant de l'élimination précoce à la maladie sévère.

## 17.11 Références bibliographiques

1. Brooks LRK, Mias GI. *Streptococcus pneumoniae's* Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol.* 2018;9:1366.
2. Ananthanarayan R. Ananthanarayan and Paniker's Textbook of Microbiology. Orient Blackswan; 2006. 672 p.
3. Bhatia R, Ichhpujani RL. Essentials of Medical Microbiology. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2008. 516 p.
4. Brisou P, Chamouilli JM, Gaillard T, Muzellec Y. Infections à pneumocoque. *EMC - Pédiatrie.* 1 nov 2004;1(4):410-31.
5. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Study Guide for Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. Elsevier Mosby; 2007. 191 p.
6. Parija SC. Textbook of Microbiology & Immunology - E-book. Elsevier Health Sciences; 2013. 682 p.
7. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J. Medical Microbiology. Thieme; 2011. 732 p.
8. BROWN A. BENSON'S MICROBIOLOGICAL APPLICATIONS, LABORATORY MANUAL IN GENERAL MICROBIOLOGY, CONCISE VERSION. McGraw-Hill Higher Education; 2016. 491 p.
9. Harvey (Ph.D.) RA. Microbiology. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 458 p.
10. Brown J, Hammerschmidt S, Orihuela C. *Streptococcus pneumoniae*: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions. Elsevier Science; 2015. 483 p.
11. Denis F, Ploy MC, Poyart C, Cattoir V, Martin C. Bactériologie médicale: Techniques usuelles. Elsevier Health Sciences; 2016. 599 p.
12. Gharailoo Z, Mousavi SF, Halvani N, Feizabadi MM. Antimicrobial Resistant Pattern and Capsular Typing of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children in Sistan -Baluchestan. *Maedica.* sept 2016;11(3):203-7.

13. Levinson WE. Review of Medical Microbiology and Immunology 14E. McGraw Hill LLC; 2016. 832 p.
14. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. Virulence. déc 2021;12(1):766-87.
15. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. juin 2018;16(6):355-67.
16. Rieux V. Les facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*. Médecine Mal Infect. mars 2002;32:1-12.
17. Gil E, Noursadeghi M, Brown JS. *Streptococcus pneumoniae* interactions with the complement system. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:929483.
18. Kim JO, Weiser JN. Association of intrastrain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis. févr 1998;177(2):368-77.
19. Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: structure and function. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. juin 2001;65(2):187-207 ; first page, table of contents.
20. Dzaraly ND, Muthanna A, Mohd Desa MN, Taib NM, Masri SN, Rahman NIA, et al. Pilus islets and the clonal spread of piliated *Streptococcus pneumoniae*: A review. Int J Med Microbiol IJMM. oct 2020;310(7):151449.
21. Ness S, Hilleringmann M. *Streptococcus pneumoniae* Type 1 Pilus - A Multifunctional Tool for Optimized Host Interaction. Front Microbiol. 2021;12:615924.
22. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. mars 2004;4(3):144-54.
23. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. Microbiol Spectr. mars 2019;7(2).
24. Stock AM, Robinson VL, Goudreau PN. Two-component signal transduction. Annu Rev Biochem. 2000;69:183-215.
25. Paterson GK, Blue CE, Mitchell TJ. Role of two-component systems in the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. J Med Microbiol. avr 2006;55(Pt 4):355-63.
26. Standish AJ, Stroehner UH, Paton JC. The pneumococcal two-component signal transduction system RR/HK06 regulates CbpA and PspA by two distinct mechanisms. J Bacteriol. août 2007;189(15):5591-600.
27. Shanker E, Federle MJ. Quorum Sensing Regulation of Competence and Bacteriocins in *Streptococcus pneumoniae* and mutants. Genes. 5 janv 2017;8(1):15.

28. Mahdi LK, Ebrahimie E, Adelson DL, Paton JC, Ogunniyi AD. A transcription factor contributes to pathogenesis and virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS One*. 2013;8(8):e70862.
29. Bandaranayake T, Shaw AC. Host Resistance and Immune Aging. *Clin Geriatr Med*. août 2016;32(3):415-32.
30. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. janv 2014;30(1):16-22.
31. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. oct 2016;46(10):2286-301.
32. Murphy KM, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2017. 904 p.
33. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet Lond Engl*. 31 oct 2009;374(9700):1543-56.
34. Whittsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. janv 2015;16(1):27-35.
35. André GO, Politano WR, Mirza S, Converso TR, Ferraz LFC, Leite LCC, et al. Combined effects of lactoferrin and lysozyme on *Streptococcus pneumoniae* killing. *Microb Pathog*. déc 2015;89:7-17.
36. Dockrell DH, Brown JS. *Streptococcus pneumoniae* Interactions with Macrophages and Mechanisms of Immune Evasion. In: *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 1 juill 2023]. p. 401-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124105300000211>
37. Zhang L, Li Z, Wan Z, Kilby A, Kilby JM, Jiang W. Humoral immune responses to *Streptococcus pneumoniae* in the setting of HIV-1 infection. *Vaccine*. 26 août 2015;33(36):4430-6.
38. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. juill 2011;24(3):557-91.
39. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:194.

