

Université de M'sila
Faculté des Sciences
Département de Biochimie et Microbiologie
1^{ère} année Master Microbiologie
Module d' Interaction Microbienne
Responsable du module
Boubekeur.H

Chapitre III

Interactions positive micro-organismes et homme

Introduction

Qu'ils soient plantes, animaux, algues ou champignons, tous les organismes multicellulaires (*ou* : macroscopiques que nous distinguons à l'œil nu) hébergent à leur surface et dans certains organes des communautés microbiennes abondantes dites 'microbiotes', comportant bactéries, protistes (tels qu'amibes et champignons unicellulaires). De telles associations entre macro- et micro-organismes ne sont bien sûr pas neutres pour les participants, en termes de survie et de reproduction et peuvent notamment contribuer de manière importante au fonctionnement physiologique de leur hôte (dit aussi 'macrobiote'), nouant ainsi une relation de dépendance réciproque ou symbiose avec celui-ci. C'est le cas du microbiote du tube digestif des humains.

Microbiote résident : Ensemble des bactéries présentes de façon permanente.

Microbiote digestif : rôle dans la digestion + synthétise différentes vitamines
ex : vitamine K, l'acide folique, la vitamine B12.

Microbiote transitoire : Bactéries présentes de façon temporaire. Elles proviennent le plus souvent de l'environnement ou des autres personnes.

1-La colonisation du corps humain par les micro-organismes. Les mammifères in utero se développent dans un environnement stérile et sont à l'abri des microorganismes. La colonisation et la croissance des microorganismes dans les tissus de l'hôte, commence après la naissance. Les surfaces de la peau sont facilement colonisées par de nombreuses espèces. De même, la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal vont acquérir des microorganismes grâce à l'alimentation et à l'exposition du corps de la mère, qui, avec d'autres sources environnementales, initie la colonisation de la peau, de la cavité buccale, le tractus respiratoire supérieur et du tractus gastro-intestinal. Différentes populations de micro-

organismes colonisent les individus dans différentes localités et à des moments différents. Par exemple, *Escherichia coli*, qui est un micro-organisme normal de l'intestin de l'homme et des animaux, colonise les intestins des enfants dans les pays en voie de développement au bout de quelques jours après la naissance. Alors que, les nourrissons dans les pays développés, ne vont l'acquérir qu'après plusieurs mois ; les premiers micro-organismes à coloniser l'intestin de ces nourrissons seraient plus typiquement des *Staphylococcus aureus* et d'autres micro-organismes associés à la peau. Les facteurs génétiques jouent aussi un rôle.

2. Fonctions du système digestif

Le tractus gastro-intestinal est responsable de la digestion des aliments, l'absorption des nutriments, ainsi que la production d'éléments nutritifs par la microflore indigène. Dans un processus appelé l'absorption, les produits finaux de la digestion passent de l'intestin grêle dans le sang ou la lymphe pour être distribués aux cellules du corps. Ensuite, l'aliment se déplace à travers le gros intestin, où l'eau, les vitamines et les nutriments sont absorbés.

Au cours d'une durée de vie moyenne, environ 25 tonnes de nourriture passent à travers le tractus gastro-intestinal. Les solides non digérés résultants, appelés fèces, sont éliminés de l'organisme à travers l'anus. Le Gaz intestinal (flatulence) est un mélange d'azote de l'air et les produits d'ingestion de la voie microbienne : le dioxyde de carbone, l'hydrogène et le méthane. En moyenne, nous produisons 0,5 à 2,0 litres de flatulences chaque jour.

Le tractus gastro-intestinal est adapté à l'absorption des nutriments qui le traversent. Cependant, en même temps que les nutriments absorbés des microbes nocifs peuvent être ingérés en même temps que les aliments et l'eau. Un important facteur de défense dans ce cas est le contenu de l'estomac élevé en acides, ce qui élimine de nombreux microbes ingérés potentiellement nocifs. L'intestin grêle possède également des défenses antimicrobiennes importantes. Parmi ces défenses significative citons les millions de cellules spécialisées granulaires, appelées cellules de Paneth. Celles-ci sont capables de phagocyter les bactéries, et produisent également des protéines antibactériennes appelés defensines et le lysozyme antibactérien.

3. Microorganismes de la cavité buccale

La cavité buccale est un habitat microbien complexe et hétérogène. La salive contient des substances nutritives microbiennes en faible concentration. Mais elle contient aussi des substances antibactériennes tels que le lysozyme, enzyme qui clive les liaisons glycosidiques

dans le peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne, ce qui affaiblit la paroi et provoquant la lyse des cellules. La Lacto-peroxydase, une enzyme présente dans le lait et la salive, tue les bactéries par une réaction dans laquelle l'oxygène est généré. En dépit de l'activité de ces substances antibactériennes, les particules alimentaires et les débris cellulaires fournissent de fortes concentrations de nutriments à proximité des surfaces telles que les dents et les gencives, ce qui crée des conditions favorables à la croissance extensive locale microbiennes. Plus de 700 espèces de bactéries ont été isolées à partir de la cavité buccale. La plupart d'entre elles ne peuvent pas être cultivées par les procédés classiques.

Les bactéries présentes dans la bouche au cours de la première année de vie sont principalement des anaérobies aérotolérants telles que les streptocoques et les lactobacilles. Cependant, d'autres bactéries, y compris certains aérobies, sont présentes. Lorsque les dents apparaissent, l'équilibre va vers les anaérobies qui sont spécifiquement adaptées à la croissance sur les surfaces des dents et dans les crevasses gingivales.

Parmi les espèces les plus répandues: Actinomyces (4%), Bacteroidetes (2,4%), Capnocytophaga (2,6%), Lachnospiraceae (2,4%), Lactobacillus (3,4%), Leptotrichia (3,2%), Neisseria (3,2%), Prevotella (8,9%), Selenomonas (3,6%), Streptococcus (6,6%) et Treponema (7,9%). Bien que la plupart de ces micro-organismes ont un métabolisme aérobies facultatives, quelques-uns tels que Bacteroidetes sont anaérobies stricts, et d'autres comme Neisseria ont un métabolisme aérobie.

Cette liste des genres ne représente qu'environ 48 % de toutes les espèces identifiées. Probablement la plus importante est la bactérie cariogène (causant les caries) Streptococcus mutans, coque à Gram-positif qui est capable de métaboliser un très large éventail d'hydrates de carbone, plus que tout autre micro-organisme à Gram-positif. D'autres espèces de streptocoques sont également cariogène mais joueraient un rôle moins important dans l'initiation des caries.

La colonisation bactérienne de la surface des dents commence par la fixation des cellules bactériennes individuelles. Même sur une surface de dent fraîchement nettoyée, des glycoprotéines acides provenant de la salive forment un film organique mince de quelques micromètres d'épaisseur. Ce film présente un site de fixation de micro-colonies bactériennes. Les bactéries hydrolysent en premier le saccharose en monosaccharides constitutifs, le fructose et le glucose. La glucosyl-transférase alors assemble les molécules de glucose en

dextrane. Le fructose résiduel primaire est alors fermenté en acide lactique. Les accumulations de bactéries et de dextrane qui adhèrent aux dents forment la plaque dentaire

Si la plaque continue de se former, les anaérobies filamenteux tels que les espèces *Fusobacterium* commencent à se développer. Les bactéries filamenteuses sont incorporées dans la matrice formée par les streptocoques et s'étendent perpendiculairement à la surface de la dent, ce qui rend la couche de bactéries de plus en plus épaisse. Associés aux bactéries filamenteuses on retrouve des spirochètes comme les espèces de *Borrelia*, des bacilles à Gram positif, à Gram négatif et coques. Dans les plaques épaisses, les anaérobies stricts filamenteux tels que *Actinomyces* peuvent prédominer. Ainsi, la plaque dentaire est un biofilm, constitué par une couche relativement épaisse de bactéries appartenant à des genres différents, ainsi que des produits bactériens accumulés.

La nature anaérobie de la microflore buccale peut paraître surprenante compte tenu de l'apport d'oxygène par la bouche. Cependant, l'anoxie se développe en raison de l'activité métabolique des bactéries facultatives qui poussent sur des matières organiques à la surface de la dent. L'accumulation de la plaque produit une matrice dense qui diminue la diffusion de l'oxygène à la surface de la dent, en formant un microenvironnement anoxique. Les populations microbiennes dans la plaque dentaire existent dans un microenvironnement qu'elles ont construit et se maintiennent dans des conditions macro-environnementales subissant ainsi les grandes variations de la cavité buccale.

4. Micro-biote normale de l'appareil digestif

Dans la bouche, chaque millilitre de salive peut contenir des millions de bactéries. L'estomac et l'intestin grêle ont relativement peu de micro-organismes en raison de l'acide chlorhydrique produit par l'estomac et le mouvement rapide des aliments dans l'intestin grêle. En revanche, le gros intestin contient d'énormes populations microbiennes, dépassant 100 milliards de bactéries par gramme de fèces (Jusqu'à 40 % de la masse fécale est composée de cellules microbiennes). La population du gros intestin est composée principalement d'anaérobies et anaérobies facultatifs. La plupart de ces bactéries participent à la dégradation enzymatique des aliments, en particulier de nombreux polysaccharides qui seraient non digestibles. En plus de la synthèse par certains de vitamines utiles.

4.1. L'estomac

Étant donné que les fluides de l'estomac sont très acides (pH environ 2), celui-ci est une barrière chimique à l'entrée de micro-organismes dans le tractus gastro-intestinal. Des études utilisant des séquences d'ARNr 16S indiquent que l'estomac renferme une population microbienne composée de plusieurs phylums bactériens. Ces populations comptent plusieurs espèces de bactéries Gram positives ainsi que des espèces de Protéobactéries, Actinobactéries, et Fusobacteria. Le *Helicobacter pylori*, l'organisme le plus commun des parois de l'estomac, peut causer des ulcères chez les hôtes sensibles. Certaines des bactéries qui peuplent l'estomac sont constituées d'organismes présents dans la cavité buccale, introduites avec le passage des aliments.

La flore intestinale chez l'homme varie considérablement et est quelque peu dépendante de l'alimentation. Les personnes qui consomment une quantité considérable de viande montrent un plus grand nombre de Bacteroides et une baisse du nombre de coliformes et de bactéries lactiques par rapport aux individus avec un régime végétarien.

4.2. L'intestin grêle

L'intestin grêle a deux environnements distincts, le duodénum et l'iléon, qui sont reliés par le jéjunum. Le duodénum, à côté de l'estomac, est relativement acide et sa microflore normale ressemble à celle de l'estomac. Du duodénum à l'iléon, le pH devient progressivement moins acide et le nombre de bactéries est en constante augmentation. Dans la partie basse de l'iléon, le nombre cellulaire est compris entre 10^5 - 10^7 / gramme de contenu intestinal, même si l'environnement devient de plus en plus anoxique. Les bactéries Fusiforme anaérobies sont typiquement présentes, attachées par une extrémité à la paroi intestinale.

4.3. Le gros intestin

L'iléon se déverse dans le caecum, la partie de raccordement du gros intestin. Le côlon constitue le reste du gros intestin.

Dans le côlon (cuve de fermentation), les bactéries sont présentes en quantités énormes, en utilisant les nutriments issus de la digestion de la nourriture. Les bactéries aérobies facultatives tels que *Escherichia coli* sont présentes, mais en plus petit nombre que les autres bactéries ; en effet ces aérobies facultatifs représentent moins de 10^7 /gramme du contenu intestinal. Les bactéries aérobies facultatives consomment tout l'oxygène, ce qui fait que le gros intestin est strictement anoxique. Cette condition favorise la croissance des anaérobies stricts, y compris les espèces de *Clostridium* et *Bacteroides*.

Le nombre total d'anaérobies stricts dans le côlon est énorme, il serait de l'ordre de 10^{10} à 10^{11} cellules / g dans l'intestin distal et contenus fécaux, avec des Bacteroidetes et des espèces Grampositives qui représentent plus de 99% de toutes les bactéries. Les Archaea tels que les méthanogène *Methanobrevibacter smithii* est significativement représenté. Les protistes sont absents du tractus gastro-intestinal des humains en bonne santé.

4.4. Fonctions et produits de la microflore intestinale

Les micro-organismes intestinaux effectuent une grande variété de réactions métaboliques essentielles qui produisent divers composés. La composition de la microflore intestinale et le régime alimentaire influent sur le type et la quantité des composés produits. Parmi ces produits, on retrouve les vitamines B12 et K. Ces vitamines essentielles ne sont pas synthétisées par l'homme, mais par la microflore de l'intestin ensuite absorbées. En outre, les stéroïdes qui sont produits dans le foie et libérés dans l'intestin par la vésicule biliaire en temps qu'acides biliaires, sont modifiés au niveau de l'intestin par cette microflore intestinale; les composés stéroïdiens modifiés et bioactifs sont ensuite absorbés par l'intestin.

***Autres produits générés par les activités de fermentation bactériennes méthanogènes.**

Pendant le passage des aliments dans le tractus gastro-intestinal, l'eau est absorbée à partir de la matière digérée, qui progressivement devient plus concentrée et est converti en matières fécales. Les bactéries représentent environ un tiers du poids de la matière fécale. Ces organismes vivent dans la lumière du gros intestin sont constamment déplacés vers le bas par le flux de matière, et des bactéries qui sont perdu sont constamment remplacées par une nouvelle croissance. Ainsi, le gros intestin possède des propriétés de culture continue d'un chémostat. Le temps nécessaire pour le passage d' matière à travers le tractus gastro-intestinal complet est d'environ 24 h chez les humains ; le taux de croissance des bactéries dans la lumière est de une à deux fois par jour. Chez l'homme, environ 10¹³ cellules bactériennes sont éliminées par jour dans les fèces.

5. Modification de la microflore normale

Lorsque les antibiotiques sont administrés par voie orale, ils inhibent la croissance des agents pathogènes, ainsi que celle de la flore normale, ce qui conduit à la perte de bactéries sensibles aux antibiotiques dans le tractus intestinal. Ceci est souvent signalé par des selles molles ou de diarrhées. En l'absence de la gamme complète de la flore normale, les micro-organismes opportunistes telles que les résistants aux antibiotiques *Staphylococcus* , *Proteus*, *Clostridium*

difficile, ou la levure *Candida albicans* peuvent s'établir. La mise en place de ces agents pathogènes opportunistes peut conduire à une détérioration de la fonction digestive ou même à la maladie. Par exemple, un traitement antibiotique permet à certains microorganismes tels que *C. difficile* (qui sont moins sensibles aux antibiotiques) de se développer sans la concurrence de la flore normale, ce qui provoque l'infection et la colite. Lorsque le traitement antibiotique est terminé, cependant, la flore intestinale normale est rétablie rapidement chez les adultes. Pour accélérer la mise en place d'une flore compétitive, la recolonisation de l'intestin par l'espèce désirée peut être accomplie par l'administration de probiotiques.

I. Interactions négatives s micro-organismes et homme

Les bactéries pathogènes sont capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les mécanismes de défense sont normaux (ex : tuberculose, typhoïde, choléra) La maladie est caractérisée par des lésions tissulaires et signes cliniques. On a deux sortes de **Pathogènes**.

- **Pathogène obligatoire** : Bactérie qui donne forcément une maladie quand on est en contact

Quelques exemples connus:

Corynebacterium diphtheriae / diphtérie *Treponema pallidum* / syphilis

Mycobacterium tuberculosis/tuberculose *Mycobacterium leprae* / lèpre...

- **Pathogène opportuniste** : Bactérie qui peut devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies. Souvent se sont des bactéries commensales

(ex : entérocoque, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) Parfois des bactéries saprophytes de l'environnement (ex : *Pseudomonas aeruginosa*).

II. Notions de pouvoir pathogène et de virulence

Le pouvoir pathogène (pathogénicité) : C'est la capacité d'une bactérie à provoquer des troubles chez son hôte. Il varie selon la souche (sérovar) et dépend:

- De son pouvoir invasif (capacité à se répandre dans les tissus et établir un foyer infectieux)
- De son pouvoir toxicogène (production de toxines)
- De sa capacité à se reproduire

La virulence : Capacité de la bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante → **Notion quantitative**. Pour un même pouvoir pathogène → souches plus ou moins virulentes ex: *Shigella dysenteriae* est beaucoup plus virulente que *Shigella flexneri* → maladie plus sévère pour des doses infectantes plus faibles

La capacité d'une bactérie à provoquer une maladie est son **pouvoir pathogène**

L'intensité du pouvoir pathogène est la **virulence**

L'aboutissement de la **relation bactérie-hôte** et l'évolution de la maladie dépendent du nombre de bactéries pathogènes présentes dans l'hôte, de la virulence de cette bactérie, et des défenses de l'hôte.

III. Classification des interactions hôte-bactéries

Transit : pas d'implantation de la bactérie sur l'hôte

Colonisation : implantation de la bactérie sans dommage pour l'hôte

Ex : bactéries commensales

Portage (porteurs sains): colonisation transitoire par bactéries pathogènes au niveau des flores commensales.

Maladie infectieuse :

conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté Signes cliniques = résultat d'interactions entre bactérie & défenses de l'hôte.

IV. Physiopathologie de l'infection

1) Les différentes étapes du processus infectieux

-1er étape = implantation ou colonisation. Dépend de l'adhésion bactérienne ++ Exemple : adhésion des bactéries pathogènes à une plaie

- 2ème étape = invasion du tissu. Franchissement de la barrière cutanéomuqueuse inflammation au niveau de la porte d'entrée.

- La 3ème étape = dissémination. Dissémination par voie sanguine (bactériémie) ou lymphatique → localisations au niveau de différents organes ex : endocardite, abcès profond, ostéite, méningite...

2) Les différents modes de transmission

La source de l'infection dépend

-Du statut de la bactérie → pathogène ou opportuniste

-De l'écologie de la bactérie → homme, animaux, environnement...

Il existe des maladies

- Strictement humaines= Anthroponose (méningocoque, coqueluche...)

- Strictement animales = Zoonose

- Humaines et animales= Anthroozoonose (salmonellose, peste, brucellose...)

Il existe donc différents modes de transmission

Horizontale

- **Directe** : Homme à Homme / Animal à Homme

- **Indirecte** : Homme Environnement Homme Animal Environnement Homme Animal
Aliments Homme

- **Par piqûre** : Moustique (fièvre jaune), puce (peste), tique (maladie de Lyme)

Verticale = Transmission mère-enfant (in utero/ accouchement)

3) Les différentes voies de contamination

- Voie digestive : ingestion d'eau ou aliments souillés

(ex : choléra, salmonellose)

- Voie respiratoire : inhalation d'aérosols contaminés

(ex : légionellose, coqueluche)

- Voie cutanée : inoculation par contact (plaie souillée, ex : tétanos)

inoculation iatrogène (injection, cathéter)

piqûre d'insecte vecteur de bactéries (ex : peste, Lyme)

- Voie sexuelle : Infections Sexuellement Transmissibles (IST)

(ex : syphilis, uréthrite gonococcique ou à Chlamydia trachomatis)

Pour chaque porte d'entrée, l'organisme possède des défenses qui limitent l'implantation bactérienne et peuvent dans certains cas éviter l'infection.

4) Exemples de mécanismes défenses du corps humain

Mécanismes de défense au niveau de la peau

- Barrière physique : épiderme + derme

+ production de kératine mal dégradée par les microorganismes

+ desquamation superficielle

Barrière chimique : pH acide et sécheresse de la peau + Enzymes qui dégradent la paroi bactérienne

- Barrière biologique : flore commensale cutanée résidente.

Empêche la colonisation par des bactéries pathogènes.

Colonisation transitoire par bactéries pathogènes : Lavage des mains +++

Infection s'il y a des lésions (plaie, piqûre d'insecte, brûlure,...) ou matériel étranger →
problème des infections sur cathéters

Mécanismes de défense au niveau des muqueuses

- Barrière physique : Rôle du mucus +++

Emprisonnement & élimination des bactéries

cils vibratiles respiratoires, péristaltisme intestinal, flux urinaire...

Obstacle écoulement des sécrétions = obstacle élimination des bactéries

- Barrière chimique :

pH acide au niveau de l'estomac, du vagin et de l'urine

+ Produits antibactériens dans le mucus (lysozyme, lactoferrine)

+ sécrétion IgA dans la salive

Barrière biologique : microbiote

Sauf voies respiratoires basses, voies génitales hautes et tractus urinaire.

= équilibre écologique

Modification de cet équilibre → dysmicrobisme et prolifération de pathogènes

(Ex : ATB à large spectre et déséquilibre de la flore digestive)

5) Stratégies bactériennes d'échappement à l'hôte

Adhésion bactérienne = début du processus de colonisation +++ Adhésines : protéines

bactériennes reconnaissant des récepteurs cellulaires Différentes adhésines sont exprimées à

la surface de la bactérie en fonction

- De l'environnement physico-chimique

- Des surfaces cellulaires

Mobilité : bactéries possédant un ou plusieurs flagelles

-traversée du mucus,

-lutte contre flux urinaire ou péristaltisme.

Entrée dans les cellules M de la muqueuse du tube digestif

Cellules phagocytaires → contournement des cellules épithéliales pour accéder au tissu sous-jacent ou au sang (Yersinia, Salmonella, Shigella, ...)

Sécrétion d'IgA protéases : Clivage des IgA sécrétoires qui empêche le blocage dans le mucus (Haemophilus influenzae, pneumocoque, méningocoque)

Acquisition du fer : synthèse de chélateurs du fer (sidérophores) Compétition avec lactoferrine et transferrine (chélateurs du fer de l'hôte)