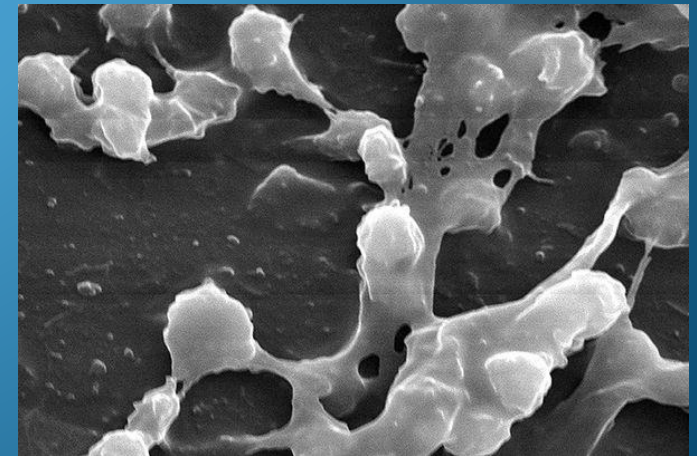


Physiopathologie des infections à *Staphylococcus aureus*



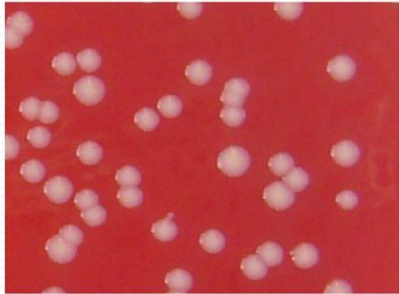
Plan

- ☞ **Le coupable**
- ☞ **Un agresseur à deux visages**
- ☞ **Arsenal de guerrier**
- ☞ **Facteurs de Virulence (FV) liés à la bactérie**
 - * Adhésines
 - * Capsule et biofilm
- ☞ **Facteurs de virulence sécrétés par la bactérie**
 - * Activité super-antigénique
 - * Toxine à activité protéolytique
 - * Toxines formant des pores
 - * Autres FV
- ☞ **Régulation des FV**
- ☞ **A retenir**

1- Le coupable : *S. aureus*

Acute infection

Wild-type phenotype

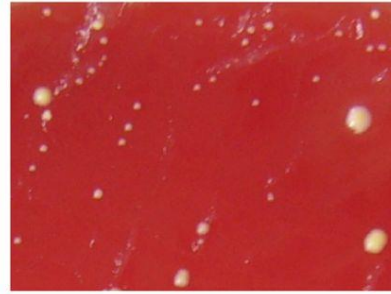


agr↑, *sigB*↓,
Toxins↑, Adhesins↓

↑Aggression
↑Immune response
• Destruction of host cells and tissues
• Invasion of deep tissue structures

Chronic infection

SCV-like phenotype

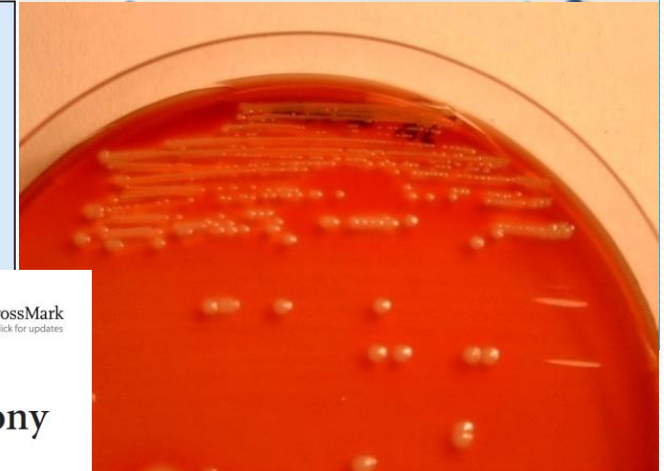
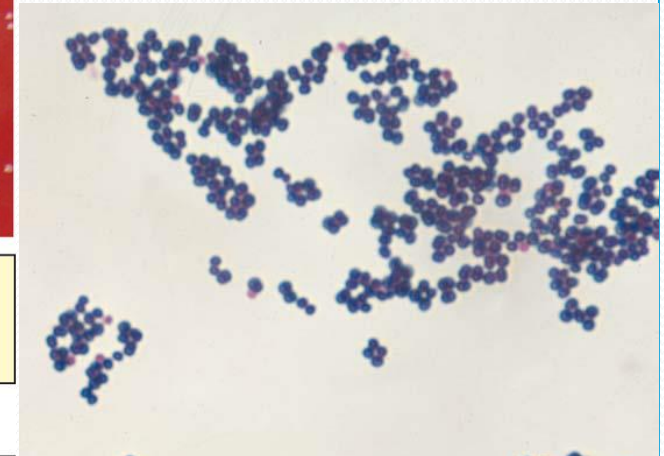


agr↓, *sigB*↑,
Toxins↓, Adhesins↑

↓Aggression
↓Immune response
• Protection from the immune system and antibiotics
• Bacterial persistence

Bacterial adaptation strategies
Dynamic reversion

ISEs



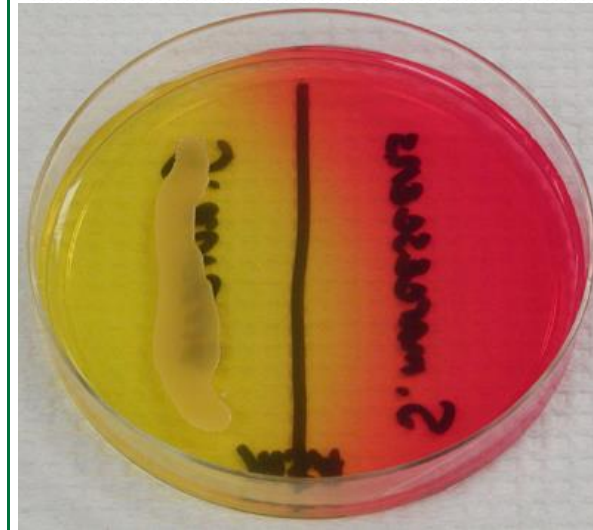
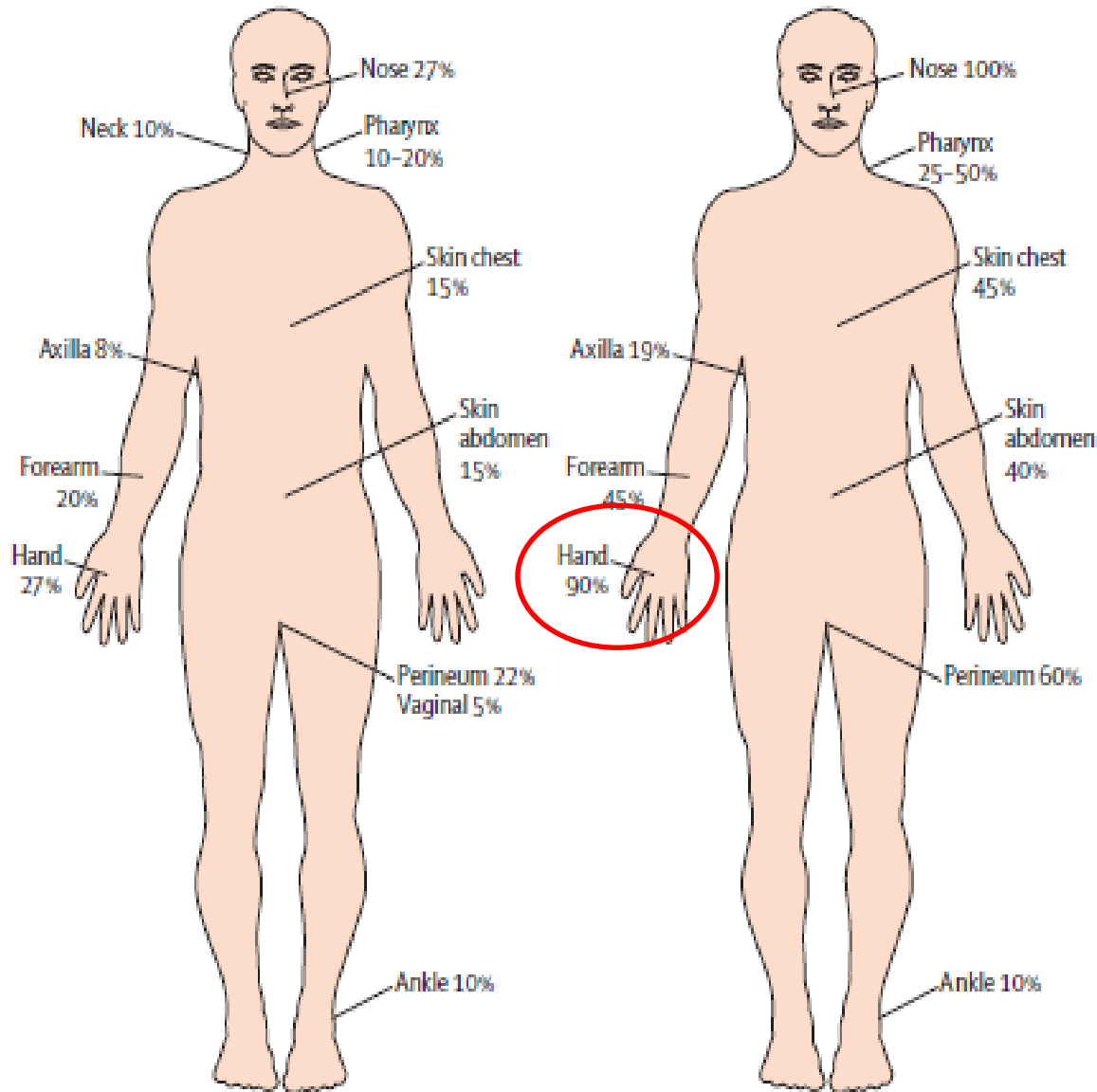
Clinical Microbiology
Reviews



Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections

General population

S. aureus nasal carriers



2- *S. aureus* : agresseur à 2 visages

Deux modes d'infections bactériennes

● Infections suppuratives

- Cutanéomuqueuses
- Ostéo-articulaires
- Cardiaques
- Abscesses, bactériémie
- Infections sur matériel

Prolifération bactérienne
Destruction des tissus
Réaction inflammatoire

● Infections toxiques

- Syndrome de choc toxique staphylococcique
- Syndrome d'exfoliation généralisée
- Toxi-infections alimentaires

Toxines

2- *S. aureus* : agresseur à 2 visages

Deux types d'infections bactériennes

● Infections suppuratives

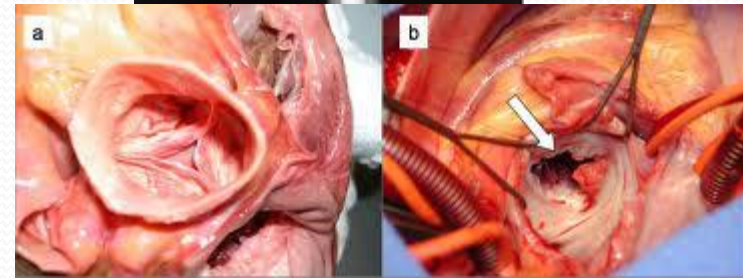
- Impétigo
- Folliculite
- Furoncle
- Staphylococcie maligne de la face
- Infections muqueuses :
Otite, sinusite, etc.
- Dissémination et infections profondes :
Os, Méninges, etc.

● Infections toxiques

- Impetigo bulleux
- Maladie exfoliante généralisée
- Rashs scarlatiniformes et choc toxique
- Toxi-infections alimentaires

2- *S. aureus* : agresseur à 2 visages

Polymorphisme clinique



2- *S. aureus* : agresseur à 2 visages

Polymorphisme clinique



3- *S. aureus* : un arsenal de guerrier !

Toxins

alpha hemolysin (*hla*)
 beta hemolysin (*hlb*)
 delta hemolysin (*hld*)
 enterotoxin A (*sea*)
 enterotoxin B (*seb*)
 enterotoxin C (*sec*)
 enterotoxin E-I (*entE-I*)
 exfoliative toxin A (*etaA*)
 exfoliative toxin B (*etaB*)
 gamma hemolysin (*hlgA-C*)
 leukocidin P-V (*lukSF*)
 toxic shock syndrome toxin-1 (*tst*)

Enzymes

alkaline/acid phosphatase
 beta lactamase (*blaZ*)
 coagulase (*coa*)
 cystein protease (*sspB*)
 fatty acid modifying enzyme (FAME)
 glycerol ester hydrolase (*geh*)
 hyaluronate lyase (*hysA*)
 lipase/butyryl esterase (*lip*)
 metalloprotease/aureolysin (*aur*)
 thermonuclease (*nuc*)
 PI-phospholipase C (*plc*)
 staphopain/proteasell (*scp*)
 staphylokinase (*sak*)
 V8 serine protease (*sspA*)

Surface proteins

bone sialoprotein binding protein
 clumping factor A (*clfA*)
 clumping factor B (*clfB*)
 collagen binding protein (*cna*)
 extracellular fibrinogen
 binding protein (*efb/fib*)
 fibronectin binding protein A (*fnbA*)
 fibronectin binding protein B (*fnbB*)
 lactoferrin binding protein
 laminin binding protein
 lectin-like protein
 MHC-II analogous protein (*map*)
 plasminogen binding protein
 protein A (*spa*)
 Sdr A-D (*sdrA, B, C, D*)
 thrombospondin binding protein
 vitronectin binding protein

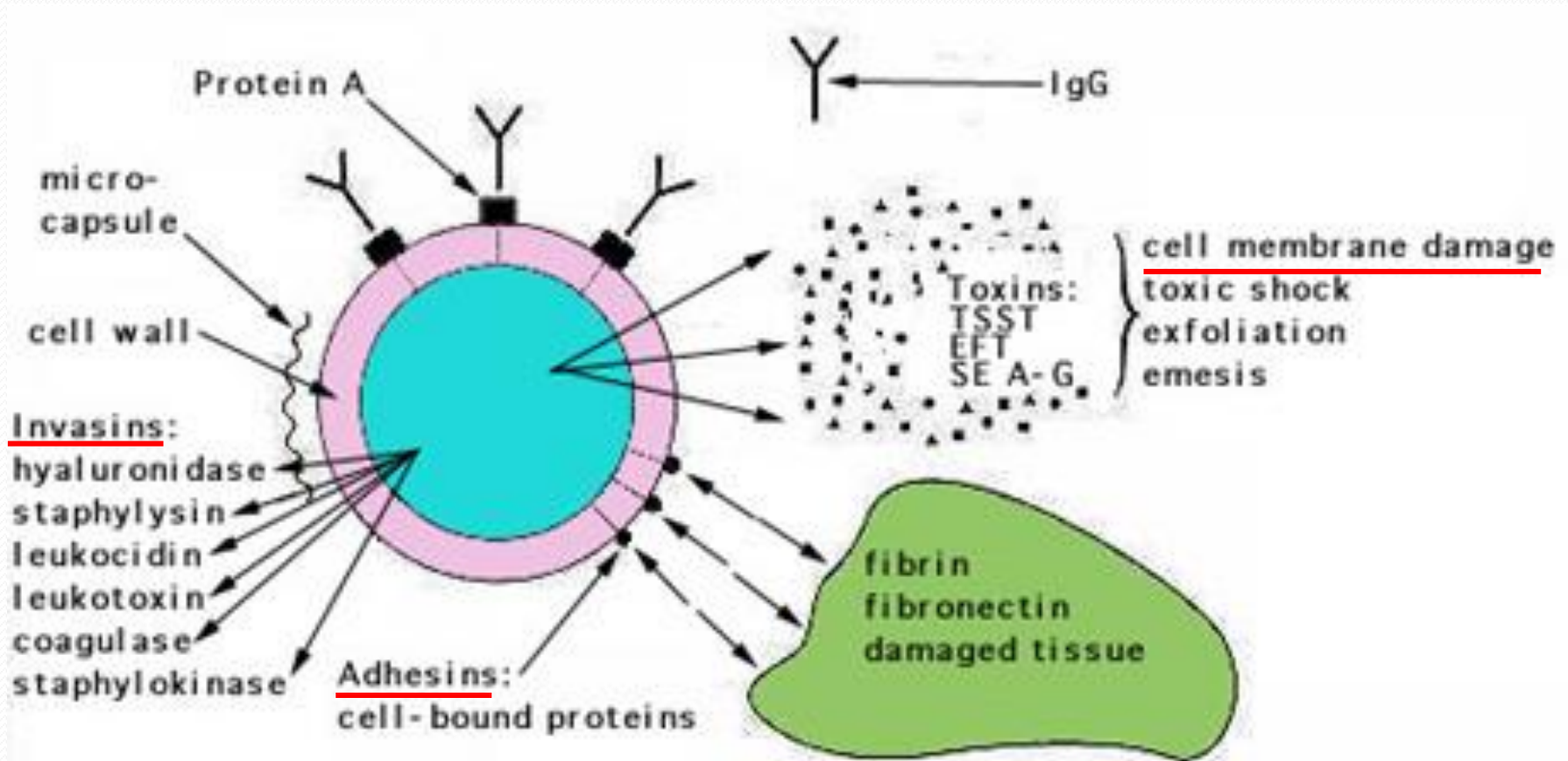
Table 1 | **Prevalence of factors responsible for immune avoidance by *Staphylococcus aureus***

Factor	Abbreviation	Distribution (% strains tested)	Refs
Protein A	Spa	90/94*	29
Clumping factor A	ClfA	98/100*	29
Capsular polysaccharide serotypes 5 and 8	Cps	Type 5: 16–26 [‡] , Type 8: 55–65 [‡]	124–127
Chemotaxis inhibitory protein	CHIPS	62* [§]	22
Staphylokinase	Sak	67% [‡]	128
MHC Class II analogous protein/extracellular adherence protein	Map/Eap	93/96 [‡] ; 97*	29,129
Extracellular fibrinogen binding protein	Efb	60/68 [‡] , 80*	29,130
Aureolysin	Aur	100 [†]	131
Panton-Valentine leukocidin	PVL	2/4 [‡] , 2 [‡]	29
Leukocidin E–D	LukED	33 [‡]	132
γ-haemolysin	Hlg	89/97*	29
Enterotoxin A	Sea	17/32 [‡] , 54 [‡]	29,30
Enterotoxin B	Seb	7/9 [‡] , 4 [‡]	29,30
Enterotoxin C	Sec	11/10 [‡] , 5 [‡]	29,30
Enterotoxin D	Sed	5/5 [‡] , 10 [‡]	29,30
Enterotoxin G	Seg	64/55*	29
Enterotoxin H	Seh	10/15*	29
Toxic shock syndrome toxin-1	TSST-1	25/30 [‡] , 33 [‡]	29,30

*Detected by PCR. †Detected by expression of the protein or polysaccharide. ‡Southern blotting. Failure to detect an amplicon by PCR without confirmation by DNA hybridization might give an underestimate of the presence of a gene. Variation in the incidence of genes from different studies might reflect differences in the sources of the strains tested. A large number of randomly selected nasal-carriage isolates will give an even representation, whereas those selected from nosocomial infections from a single hospital might be biased by the presence of endemic strains (for example, endemic methicillin-resistant *S. aureus* clones). In the study by Peacock *et al.*²⁹, the first of the two numbers refer to the percentage of strains from carriage isolates that were positive by PCR, whereas the second number is the percentage of invasive disease-causing strains from both community-acquired and nosocomial infections. For Cps5 and Cps8, the two numbers refer to the range determined by several different studies. ‡The distribution of CHIPS is similar to Sak and Sea because the three factors are encoded by closely linked genes associated with a family of lysogenic bacteriophages.

3- *S. aureus* : un arsenal de guerrier !

Facteurs de virulence de *S. aureus*



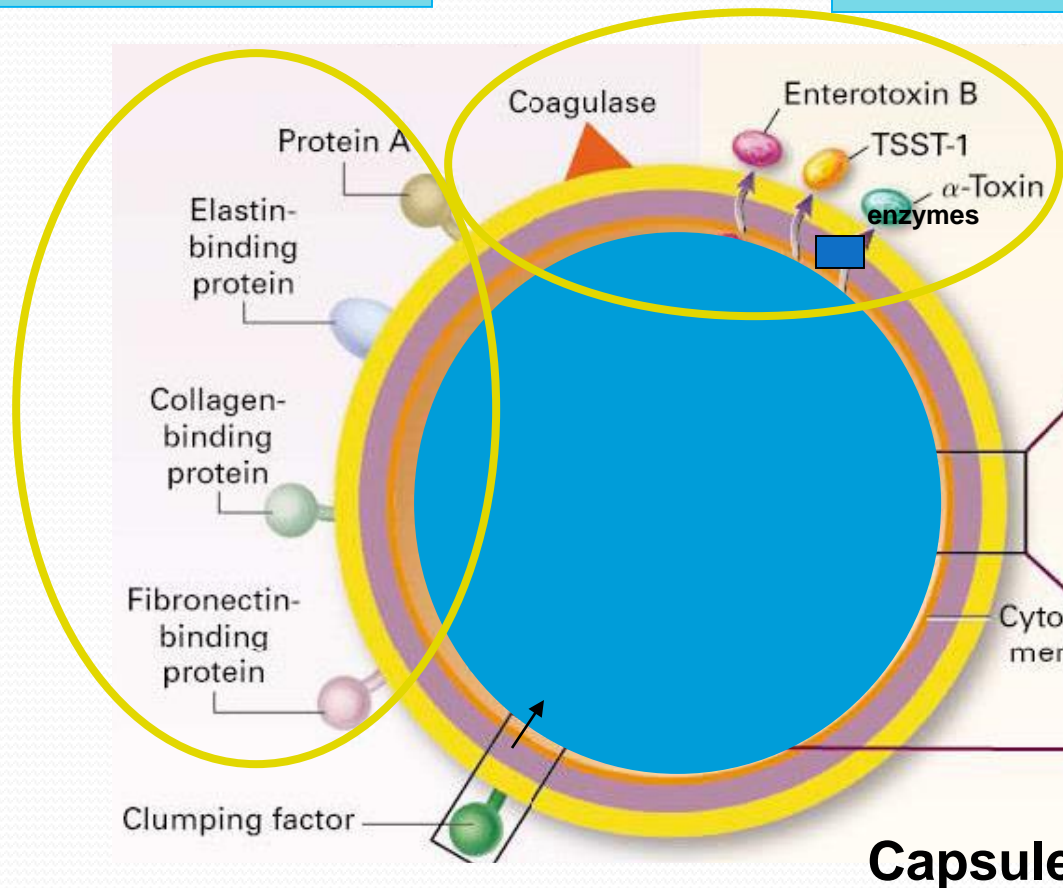
3- *S. aureus* : un arsenal de guerrier !

Facteurs de virulence de *S. aureus*

Liés au corps bactérien

Sécrétés par la bactérie

Adhésines



Toxines et enzymes

Capsule

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien

- **Les adhésines**
- La capsule et production de biofilm

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien

4.1- Les adhésines

- Protéines à la surface de la bactérie
- Famille des MSCRAMM
 - « **M**icrobial **S**urface **C**omponent **R**ecognizing **A**dhesive **M**atrix **M**olecules »
 - Fixation à matrice extra-cellulaire
- Fixation sur des récepteurs des cellules de l'hôte
 - Adhérence
 - Initialisation de la colonisation

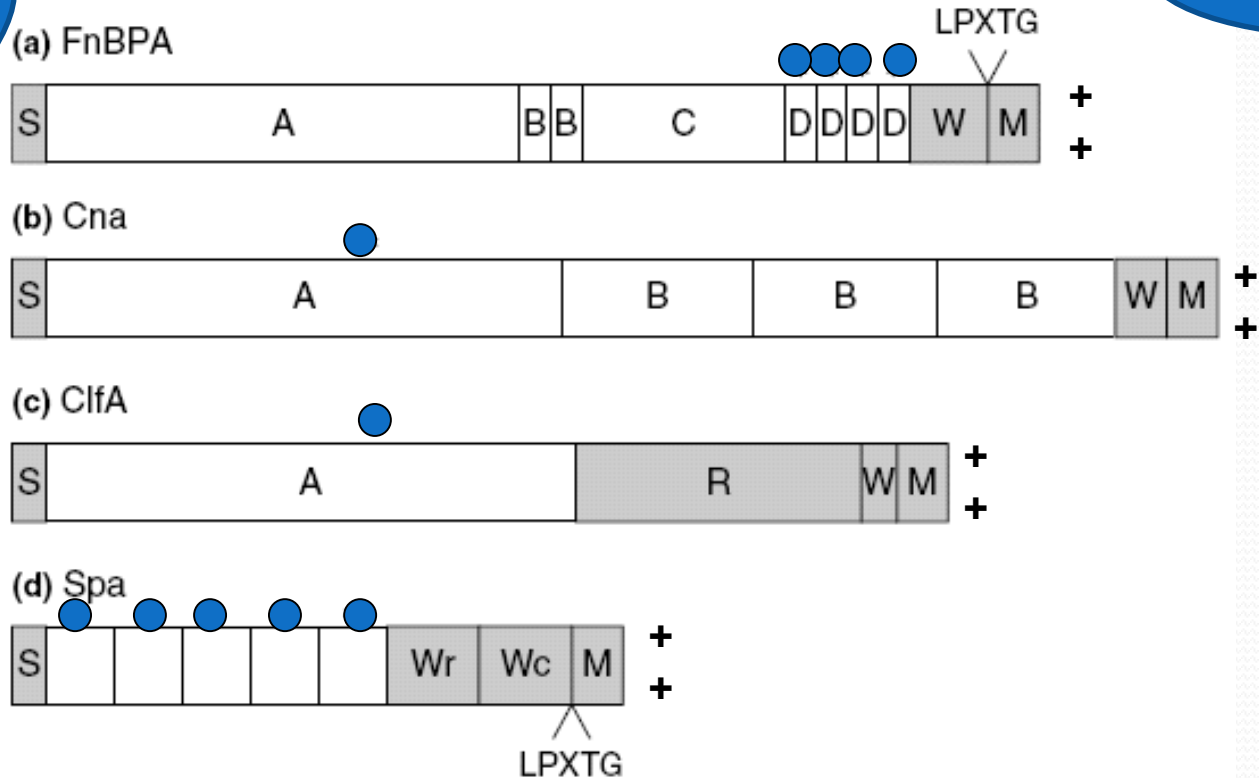
Réseau de macromolécules : collagène, fibronectine, protéoglycanes, glycoprotéines, acide hyaluronique, élastine qui remplissent l'espace EC : communication intercellulaire, maintien de l'intégrité du tissu, morphologie cellulaire

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien

4.2- Structure des adhésines

Extérieur

Ancrage



Extrémité C-terminale

A, B, C, D : domaines extra-cellulaires

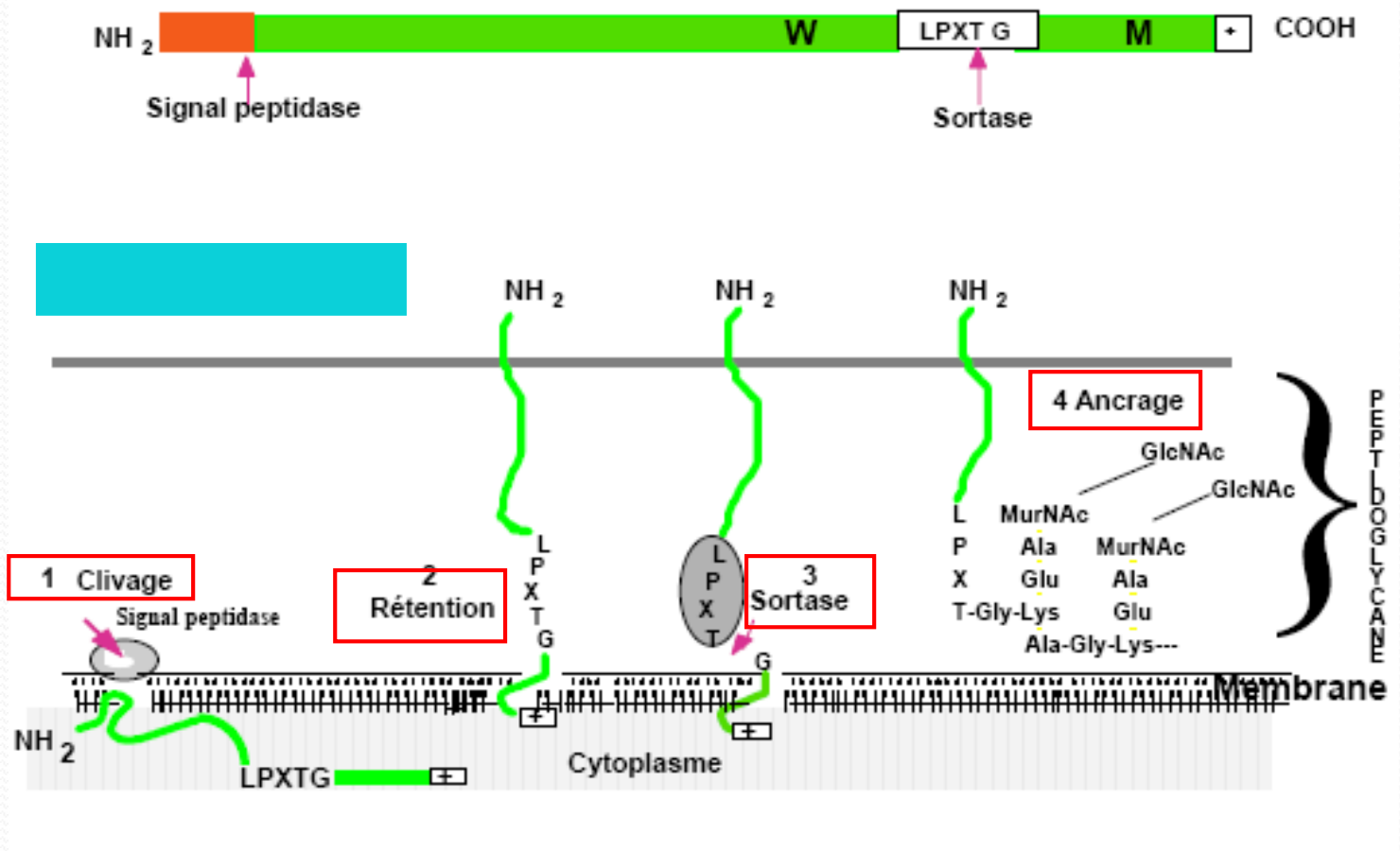
● domaines de liaison au ligand

M, W : domaines hydrophobes

S : séquence signal

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien

4.3- Maturation des adhésines



4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien

4.3- Les adhésines de *S. aureus*

- Les mieux caractérisées/connues pour *S. aureus* :
 - Protéine A : **Spa**
 - Protéine de liaison au collagène : **Cna**
 - Protéines de liaison à la fibronectine : **FnBP**
 - Protéine de liaison au fibrinogène ou clumping factor : **Clf**

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : **protéine A**

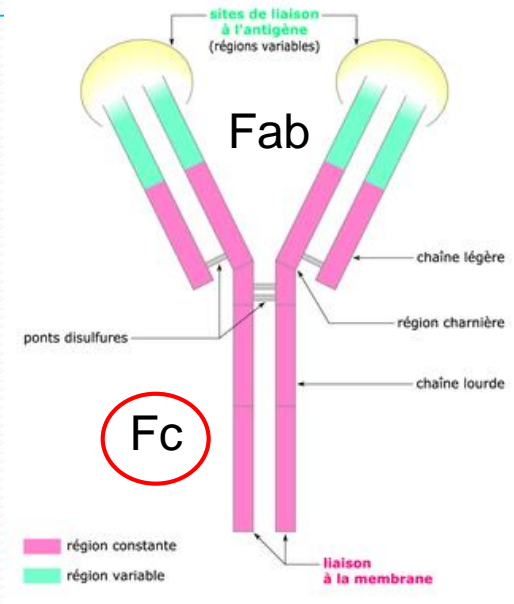
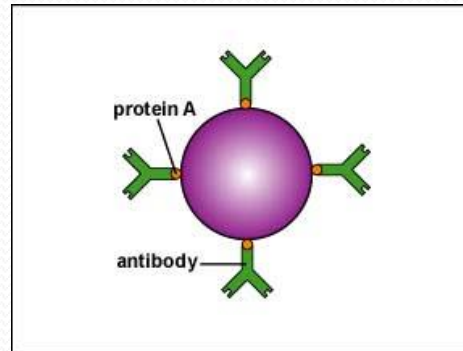
● Récepteurs :

- Fragment Fc des **Ig G**, surtout
- Liaison au facteur von Willebrand sur les endothéliums lésés

● Rôles :

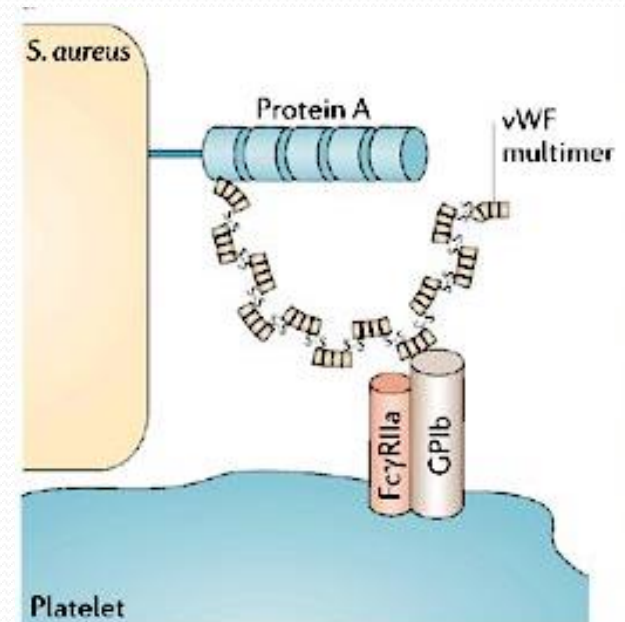
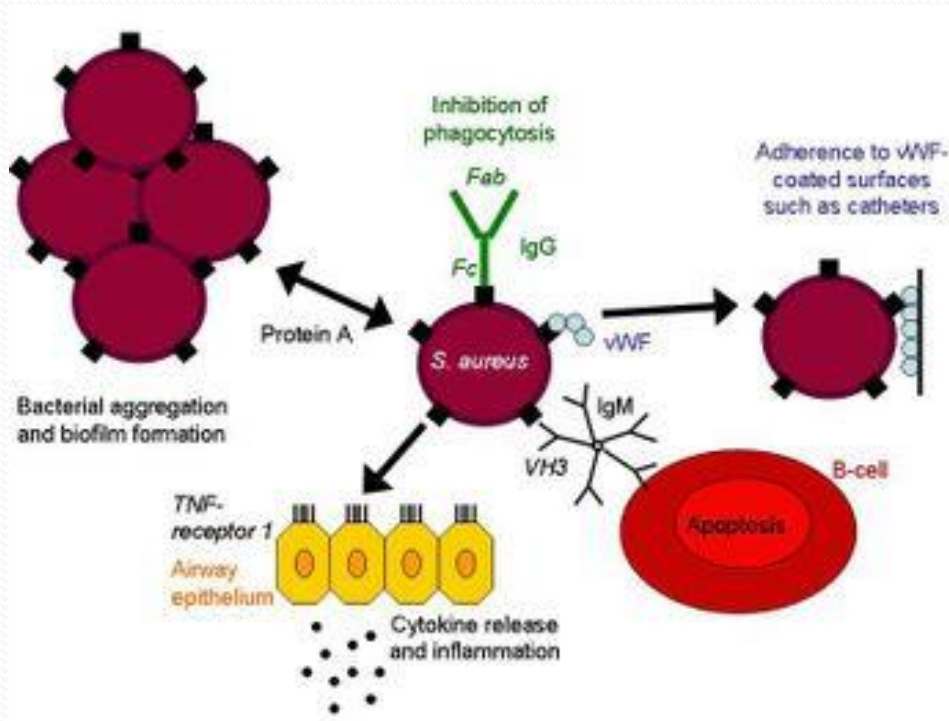
- Inhibe opsonisation
- Inhibition phagocytose
- Adhérence à l'endothélium

- **90 %** des souches, gène *spa*, régulation / ArIS-ArIR



☞ Infections intra-vasculaires (endocardite), échappement au SI

4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : **protéine A**



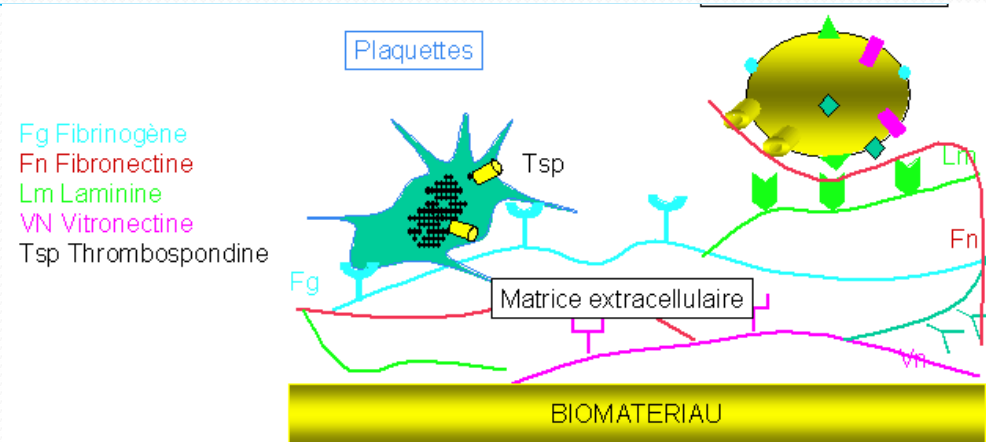
<http://microbiologybytes.posterous.com/staphylococcus-aureus-pathogen>

http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n6/fig_tab/nrmicro1425_F4.html

👉 Infections intra-vasculaires (endocardite), échappement au SI

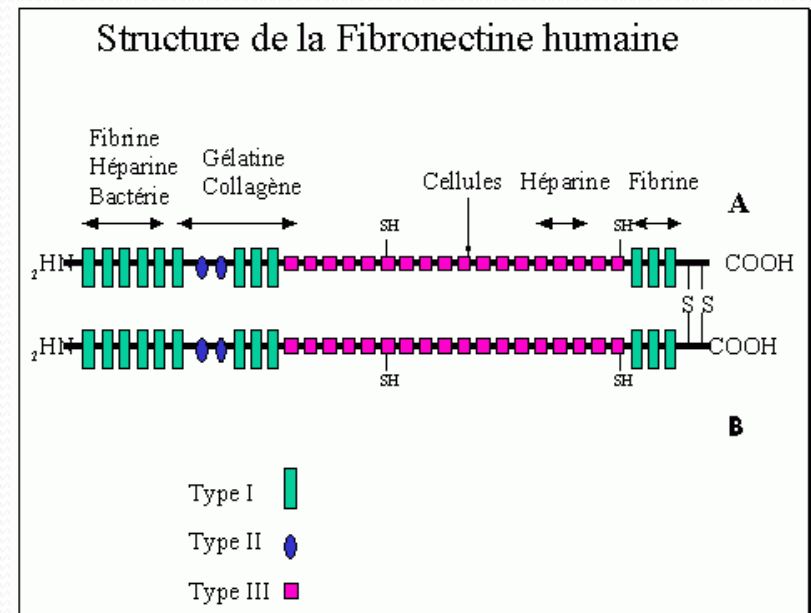
4- Facteurs de virulence : protéine de liaison au collagène

- Gène *cna*
- Récepteur : collagène
 - Matrice extracellulaire
 - Tissus conjonctifs :
os, cartilage, derme...
- Rôles :
 - Adhérence aux cartilages, os...
 - Association à la Bone sialoprotein binding (Bpb)



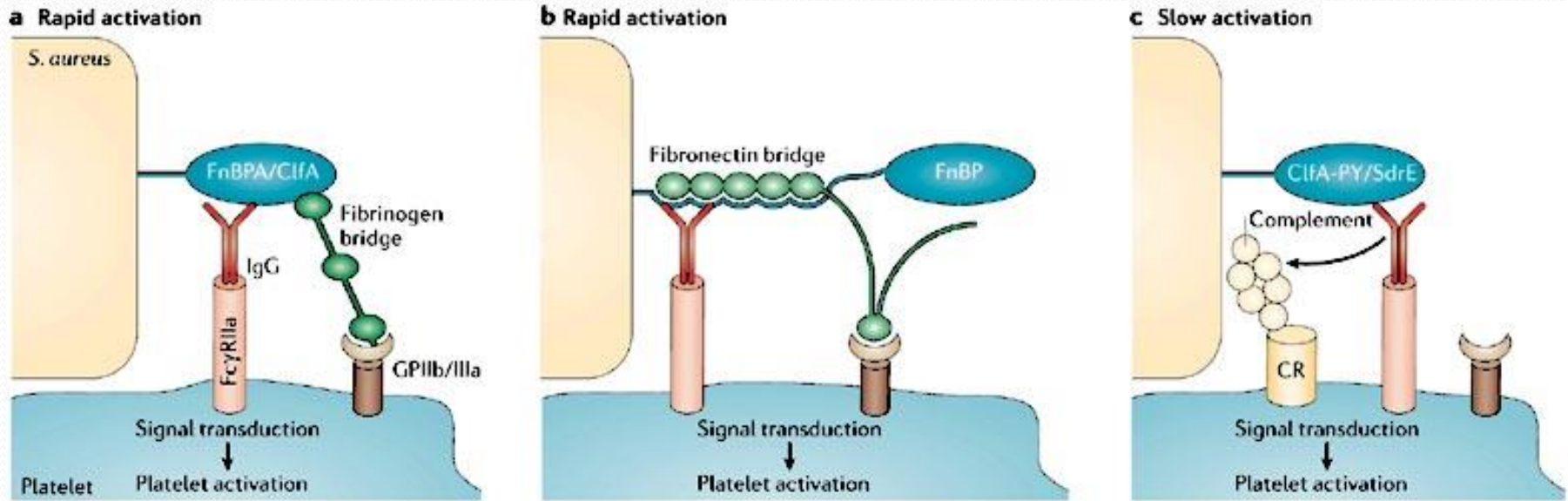
4- Facteurs de virulence : protéine de liaison à la fibronectine

- FnBPA et FnBPB \leftrightarrow 2 gènes *fnbpA* et *fnbpB*
- **Récepteur** : fibronectine
- **Rôles** :
 - Adhérence aux C épithéliales et endothéliales
 - Adhérence aux biomatériaux
 - Adhérence aux plaquettes



☞ Infections sur matériel, mais aussi caillot, etc.

4- Facteurs de virulence : protéine de liaison à la fibronectine



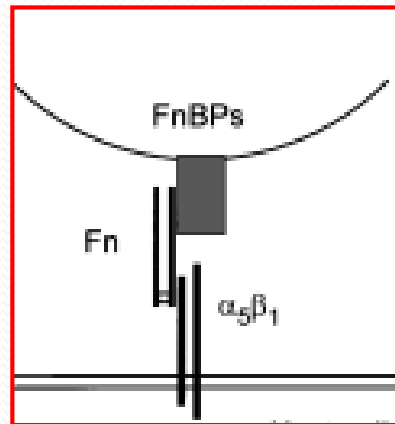
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

[The interaction of bacterial pathogens with platelets](#) J. Ross Fitzgerald, Timothy J. Foster & Dermot Cox Nature Reviews Microbiology 4, 445-457 (June 2006)

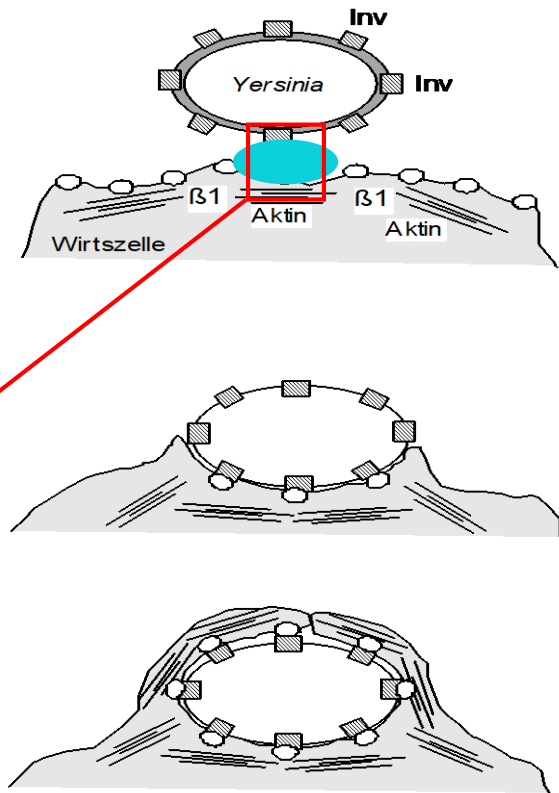
☞ Infections sur matériel, mais aussi caillot, etc.

4- Facteurs de virulence : protéine de liaison à la fibronectine

- Rôles :
 - Invasion/Internalisation
 - Zipper mécanisme



Zipper-Mechanismus



➡ **Persistance et récurrence, échappement au SI**

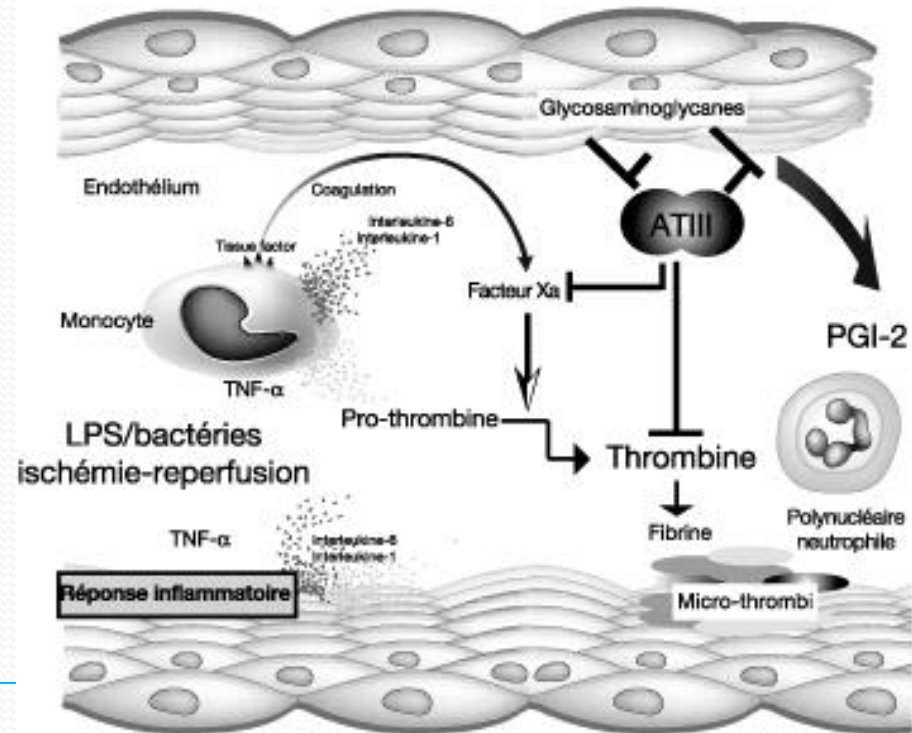
4- Facteurs de virulence : protéine de liaison au fibrinogène

- ClfA et ClfB \leftrightarrow 2 gènes *clfA* et *clfB*

- Récepteur : fibrinogène

- Rôles :

- Agrégation des bactéries en présence de plasma
- Adhérence aux tissus, biomatériaux



☞ Infections sur matériel, caillot

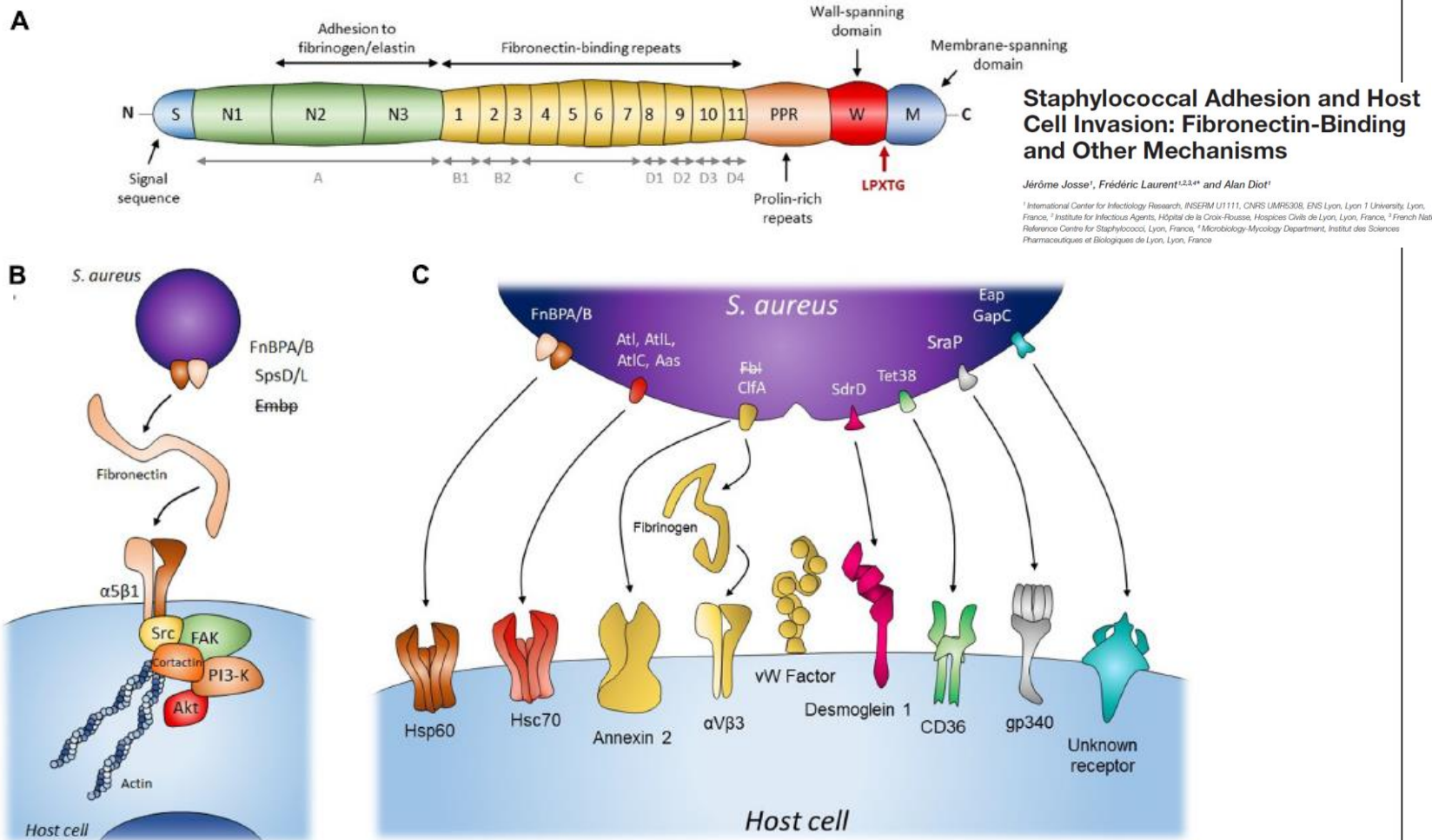
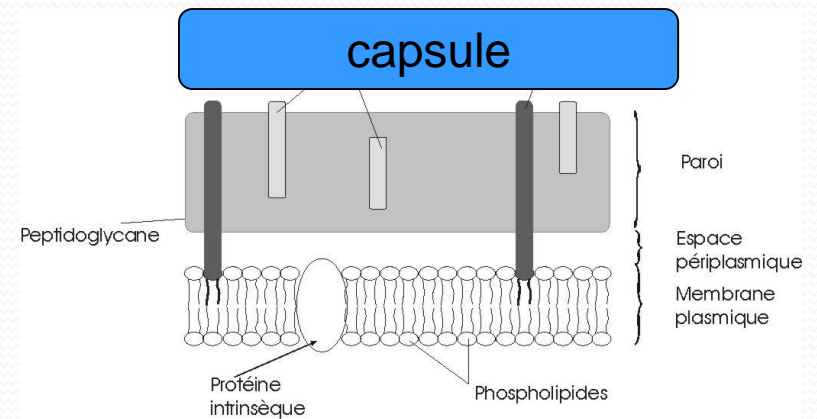
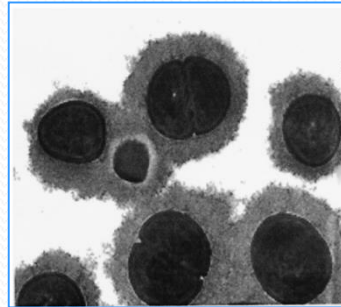
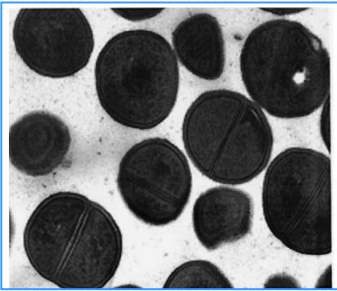


FIGURE 1 | Staphylococcal mechanisms of adherence to and internalization into host cells. **(A)** Schematic diagram of structural organization of FnBP from *S. aureus*. Gray items (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, D4) represent an alternative nomenclature to the fibronectin-binding repeats. **(B)** The Fibronectin $\alpha 5 \beta 1$ integrin pathway for adherence and internalization of *S. aureus* (FnBP A/B), *S. pseudintermedius* (SpsD/L) and *S. epidermidis* (Embp). This internalization pathway was hypothesized for *S. epidermidis* (Embp) but refuted. **(C)** Staphylococcal secondary mechanisms involved in adherence to and internalization into host cells. Bacterial adhesins presented in the figure's panel are FnBP A/B, adhesion/autolysin family (AtI), fibrinogen binding adhesion (Fbl and CifA), sdrD, Tet38, SraP, Eap, and GapC. The internalization pathway including Fbl, fibrinogen and host receptor was hypothesized for *S. lugdunensis* but refuted. Please refer to **Table 1** for adhesin/*Staphylococcus* species concordance.

4.4- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : la capsule

- Réseau de polysaccharides
 - 11 types capsulaires
 - les plus fréquents : 5 et 8



- Présente chez **90%** des souches mais microcapsule
- Rôle :
 - Résistance à la phagocytose

Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology Reviews®

Nicola Kavanagh,^{a,b} Emily J. Ryan,^{a,c,f} Amro Widaa,^{a,c} Gillian Sexton,^{a,c} Jerome Fennell,^d Sadhbh O'Rourke,^d Kevin C. Cahill,^e Cathal J. Kearney,^{a,c,f} Fergal J. O'Brien,^{a,c,g} Steven W. Kerrigan^{a,b}

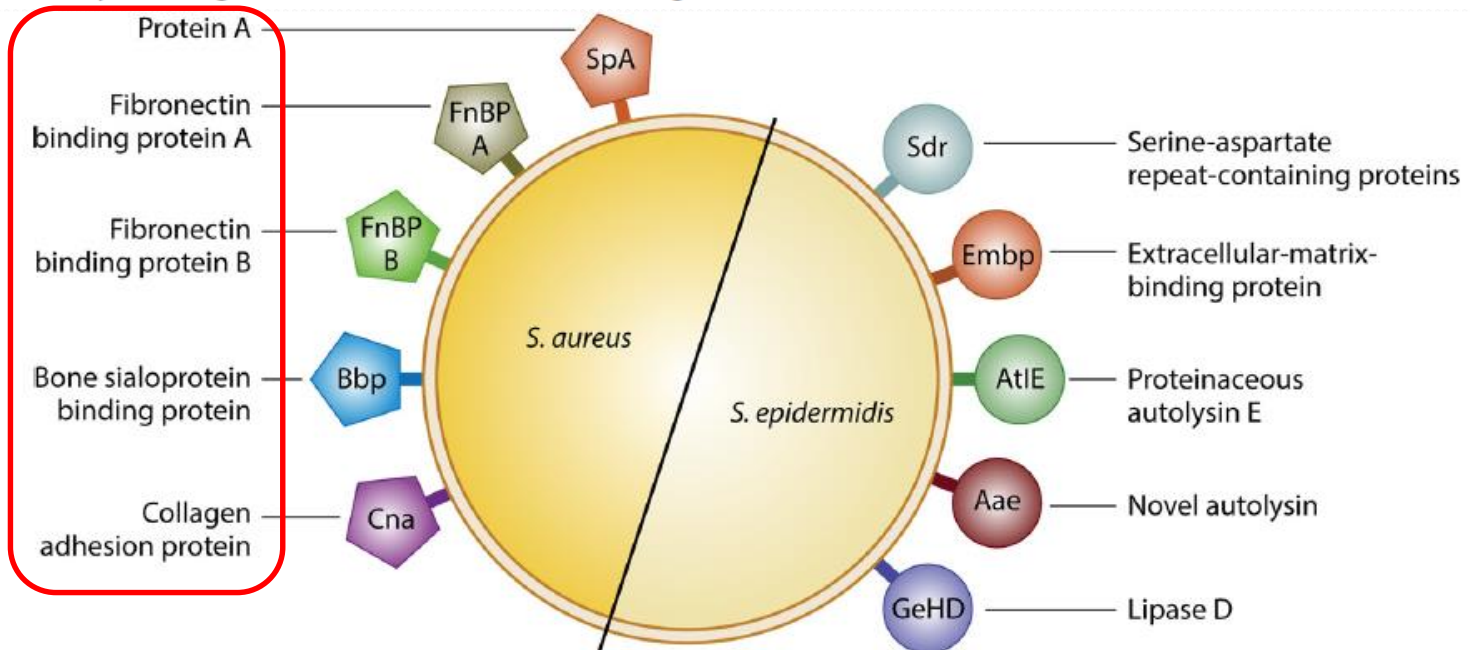


FIG 2 *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* cell surface proteins, known as microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs), that are involved in interacting with bone and the bone ECM.

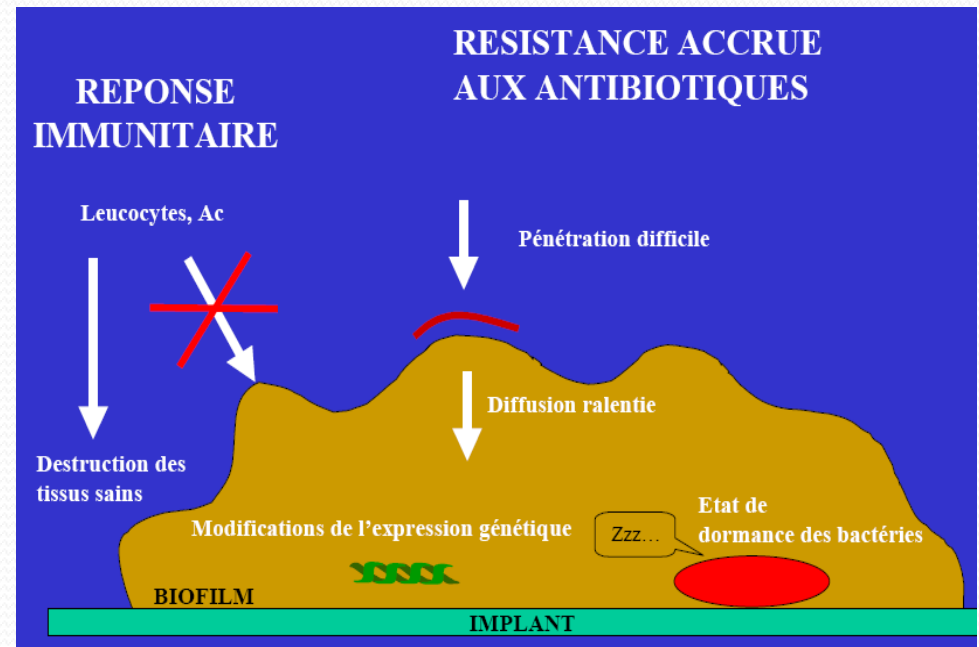
Organism	MSCRAMM(s)	Matrix/bridge protein(s)	Receptor ^a	Functional response
<i>S. aureus</i>	Collagen adhesion (CNA)	Collagen	NA	Colonization
	Bone sialoprotein (Bbp)	Fibrinogen	Bone sialoprotein	Unknown
	Fibronectin binding proteins (FnBP)	Fibronectin	$\alpha 5 \beta 1$	Internalization
	Staphylococcal protein A (SpA)		TNFR1	Induction of bone loss (apoptosis) and bone destruction (osteoclastogenesis), inhibits mineralization

4.5- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : le biofilm

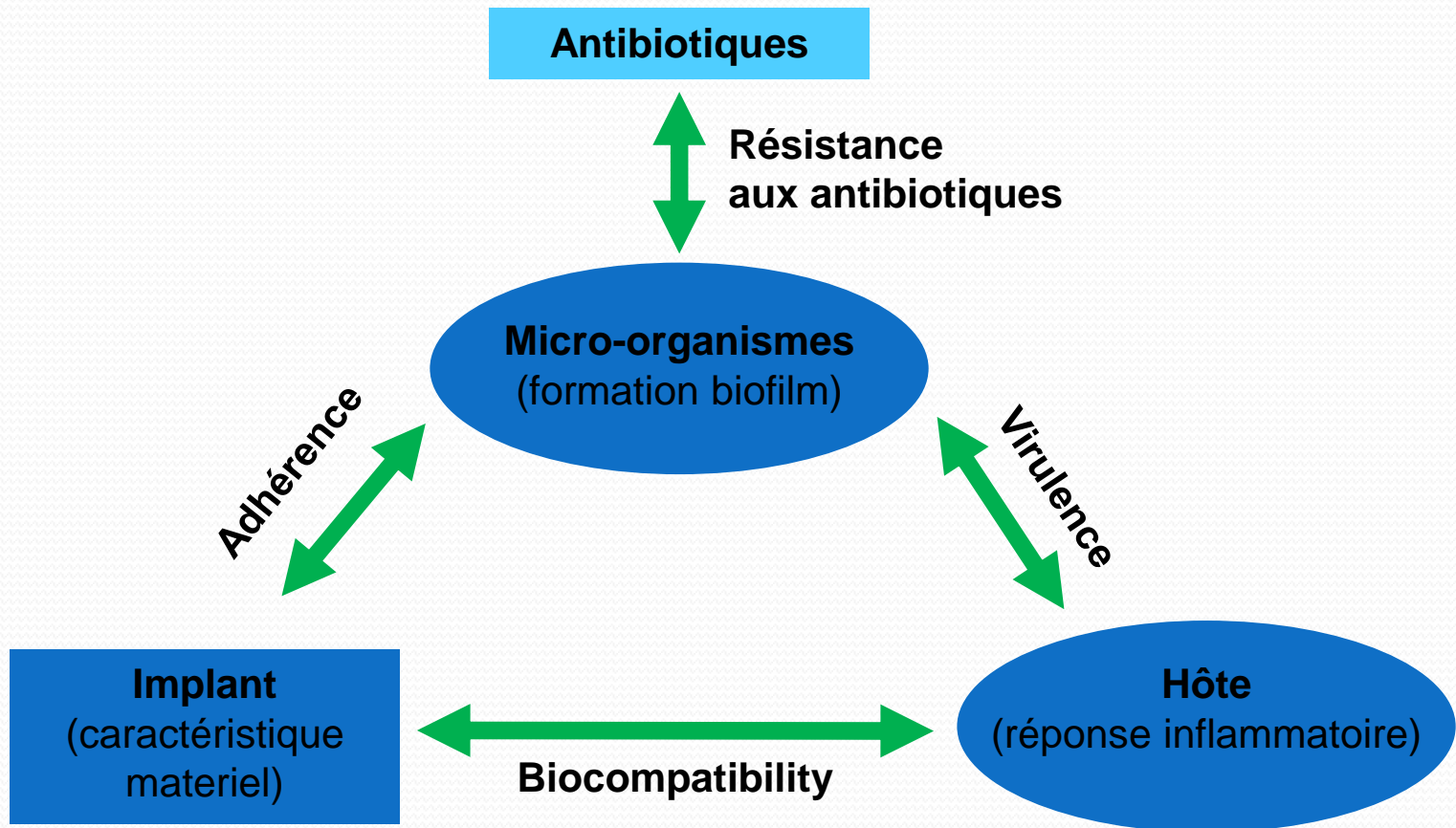
- **Exopolysaccharides**
- **Biofilm** engluant les bactéries

- **Rôles :**

- Adhérence
- Résistance aux ATB
- Echappement au SI



4.5- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : le biofilm



👉 Infections sur matériel

4.5- Facteurs de virulence liés au corps bactérien : le biofilm

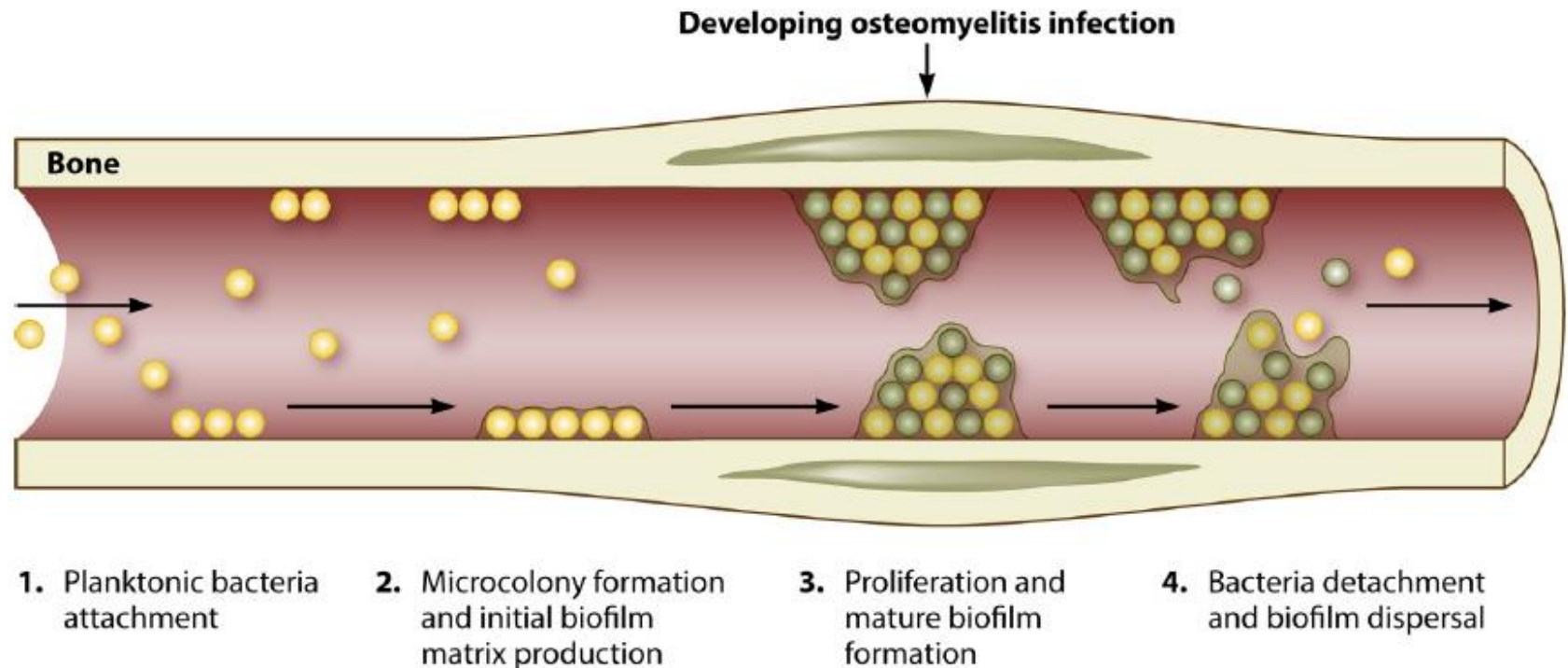


FIG 3 Stages of biofilm development (214). The first stage of biofilm formation in bone is attachment. Once attached, the bacteria begin to accumulate and produce a sticky matrix, which is the initial biofilm. This accumulation results in the formation of biofilm microcolonies and development of mature biofilm. The biofilm may then finally break down and release the bacteria from within, causing dissemination throughout the host.

5- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus*

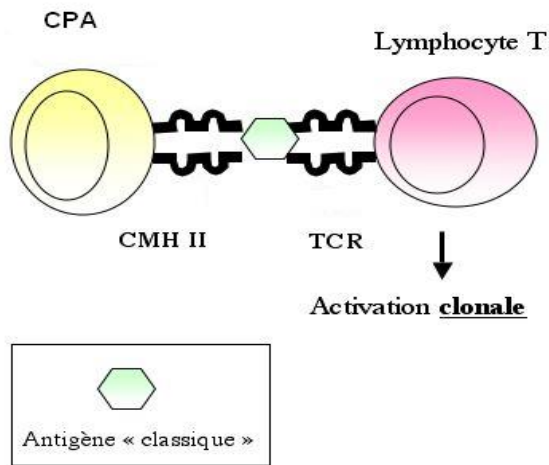
- Classification des toxines en fonction de leur mécanisme d'action
 - **Les toxines à activité super-antigénique**
 - Les toxines à activité protéolytique
 - Les toxines formant des pores

Toxine	Fréquence	Spécificité pour les familles TCR V β
TSST-1	11 %	2
SEA	19 %	1, 5, 6, 7, 9, 18 et 23
SEB	7 %	3, 12, 13, 14, 15, 17, 20
SEC	19 %	3, 12, 13, 14, 15, 17, 20
SED	14 %	5, 12
SEE	0 %	5, 6, 8, 18
SEG	57 %	12, 13, 14
SEH	4 %	ND
SEI	57 %	1, 5, 23
SEJ	14 %	ND
SEK	ND	5, 6
SEL	ND	ND
SEM	57 %	6, 21
SEN (ex. SEK _{egc})	57 %	9
SEO (ex. SEL _{egc})	57 %	5, 7, 22
SEP	ND	ND
SET1 à SET15	20/20	ND

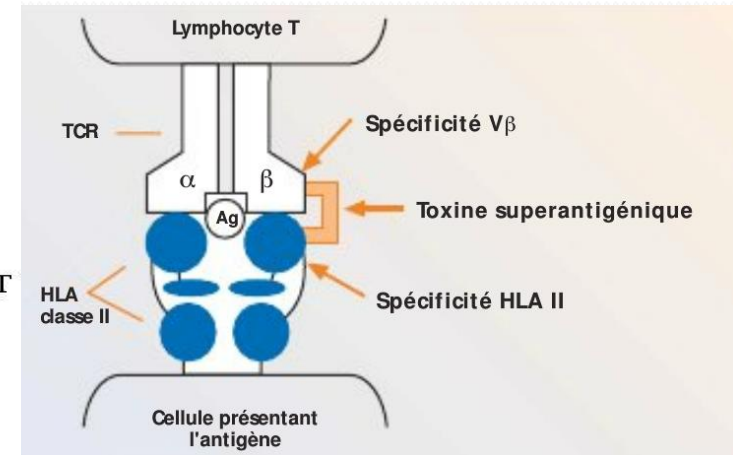
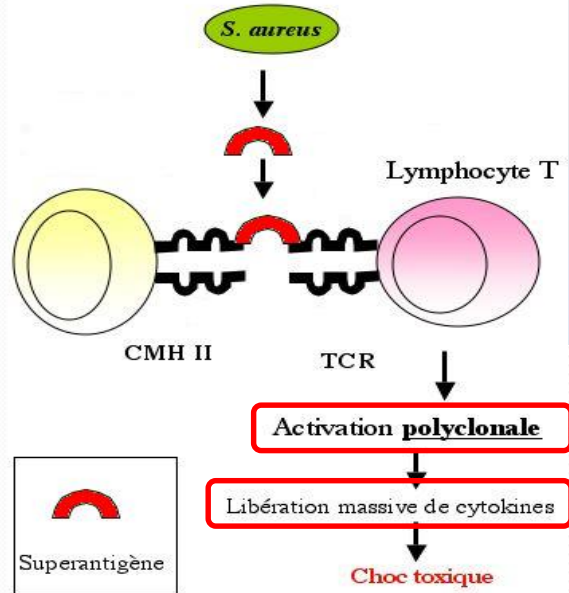
SEA à P : entérotoxine staphylococcique A à P ; TSST-1 : toxine du choc toxique staphylococcique 1 ; SET1 à SET15 : exotoxine staphylococcique 1 à 15.

5.1- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus* : superantigènes

Activation par
un antigène « classique »



Activation par
un superantigène



TSST-1
Exfoliatine
Enterotoxine

Activation classique

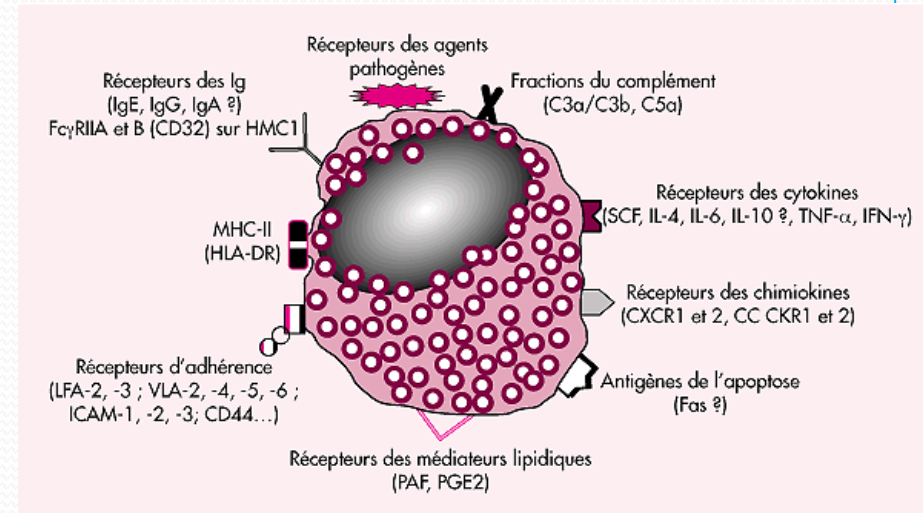
Activation **polyclonale** des LT (5-50 % des LT)
Double spécificité CMH II et boucle V β TCR2
Pas de transformation pour être actif (endocytose)

5.2- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus* : entérotoxines

- Alphabet des entérotoxines : **A (65%)**, B (20%), C...Q

- **Mécanisme d'action :**

- Mastocytes
 - dérivés de A. arachidonique
- Action sur R neuronaux du syst gatro-intestinal
- Stimulation des centres nerv. (vomissements, diarrhées)

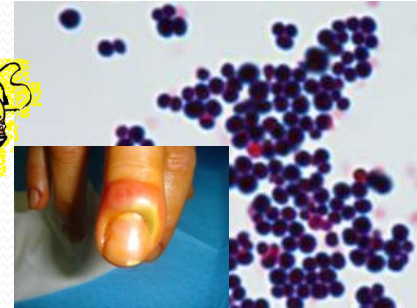
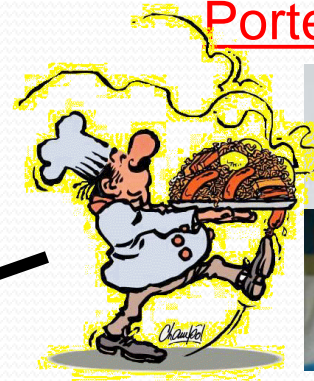


- **Implications et caractéristiques :**

- 15 à 20% des TIAC
- Choc staphylococcique (en association avec TSST-1)
- 3,5 µg d'entérotoxine ingérée – délai 5h
- Thermostable
- Support chromosomique ou plasmidique

5.2- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus* : superantigènes

Porteur de *S. aureus*



Contamination des aliments
par *S. aureus* toxinogène



Entérotoxine
sécrétée au sein des
aliments

Hygiène !!!

Ingestion d'aliments
contaminés (toxine
préformée)

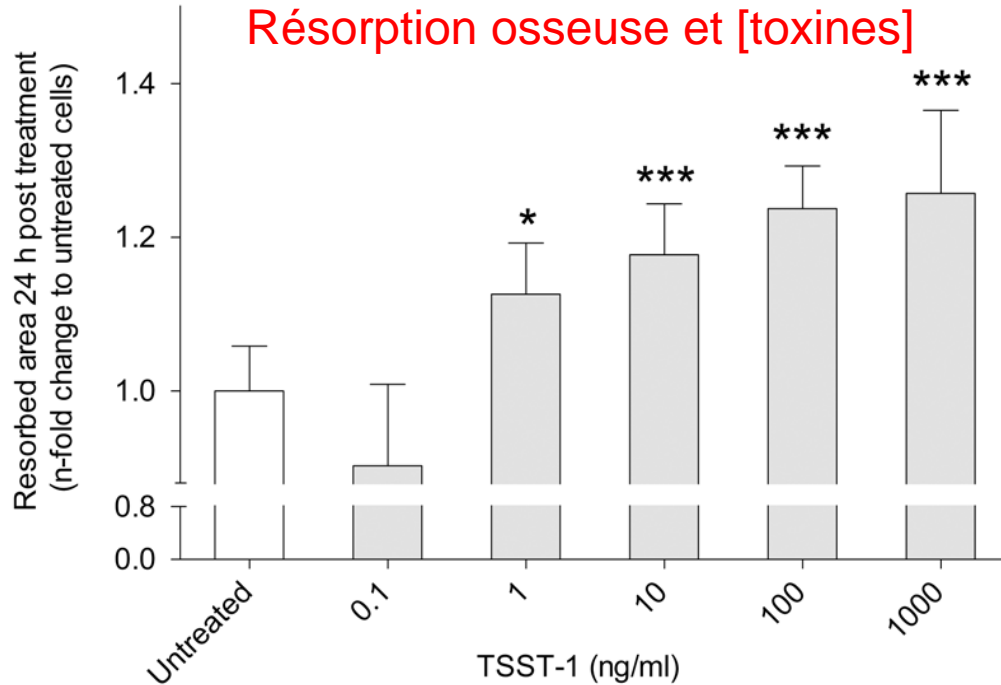
Malade

- Incubation courte, pas de fièvre
- Vomissements/ diarrhées
- Pas de multiplication bactérienne intra-intestinale

5.3- Facteurs de virulence sécrités par *S. aureus* : TSST-1

- **Toxic Shock Syndrom Toxin**
- **Rôles :**
 - Syndrome de choc toxique staphylococcique
 - Fièvre
 - Erythrodermie généralisée
 - Hypotension
 - Au moins 3 atteintes viscérales
 - 1^{ers} cas décrits : femmes en période menstruelle, tampon++

5.3- Facteurs de virulence sécrités par *S. aureus* : TSST-1



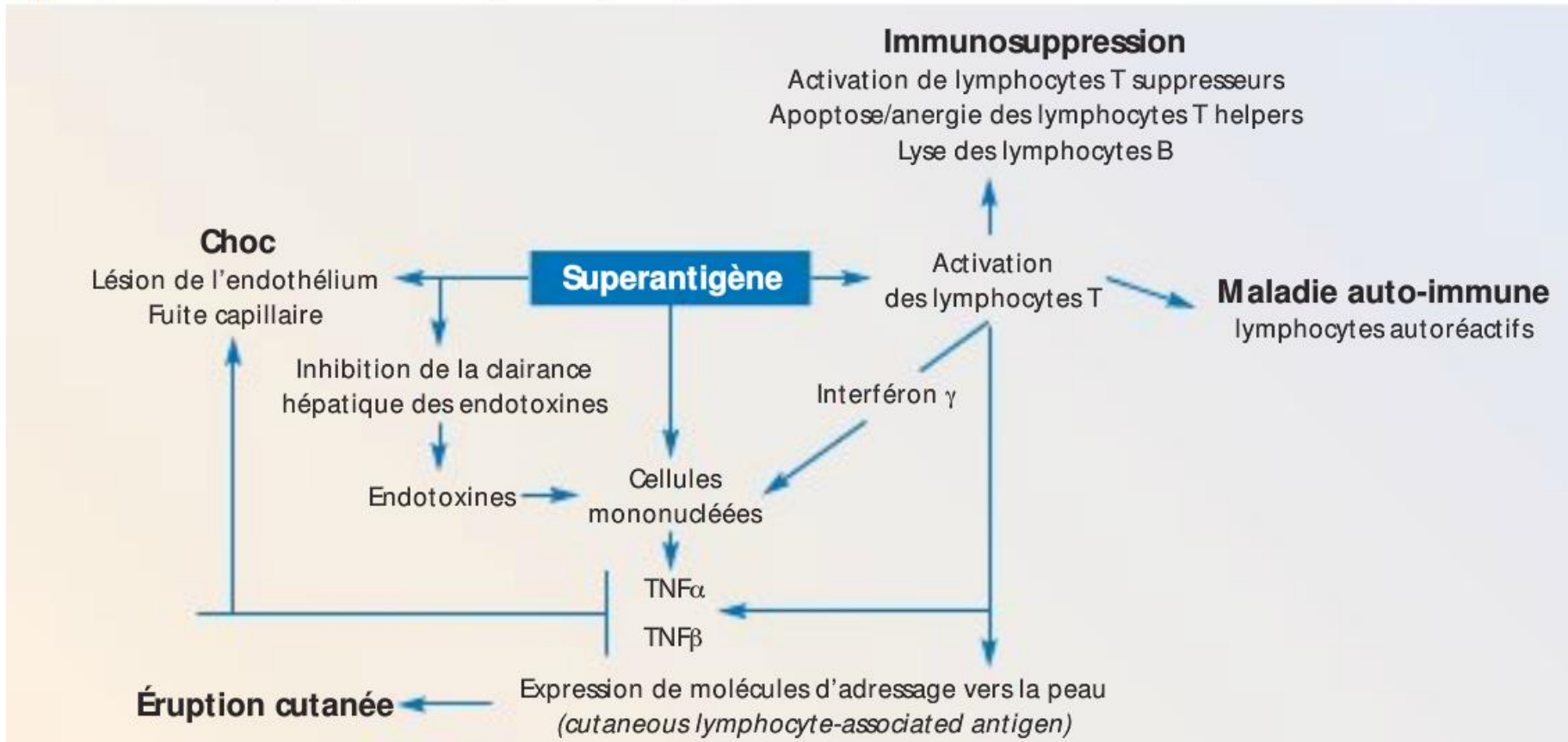
Human Monocyte-Derived Osteoclasts Are Targeted by Staphylococcal Pore-Forming Toxins and Superantigens

Sacha Flammier^{1*}, Jean-Philippe Rasigade¹, Cédric Badiou¹, Thomas Henry², François Vandenesch¹, Frédéric Laurent¹, Sophie Trouillet-Assant¹

Collectively, our results suggest that bone loss during staphylococcal BJIs might not only be driven by non-specific inflammation and local acidity, created by dead cells, but also by the specific targeting and activation of bone resorbing cells by bacterial toxins. The balance between osteoclasts killing by PFTs and the superantigen-mediated increase in osteoclasts' bone resorption activity may control the different clinical expression of BJIs associated with the toxic profile of the different *S. aureus* strains.

5.3- Facteurs de virulence sécrités par *S. aureus*

Figure 3. Modèle de la pathogénie induite par les superantigènes.



👉 Boost inflammatoire, persistance de la souche par immunosuppression

5- Facteurs de virulence sécétés par *S. aureus*

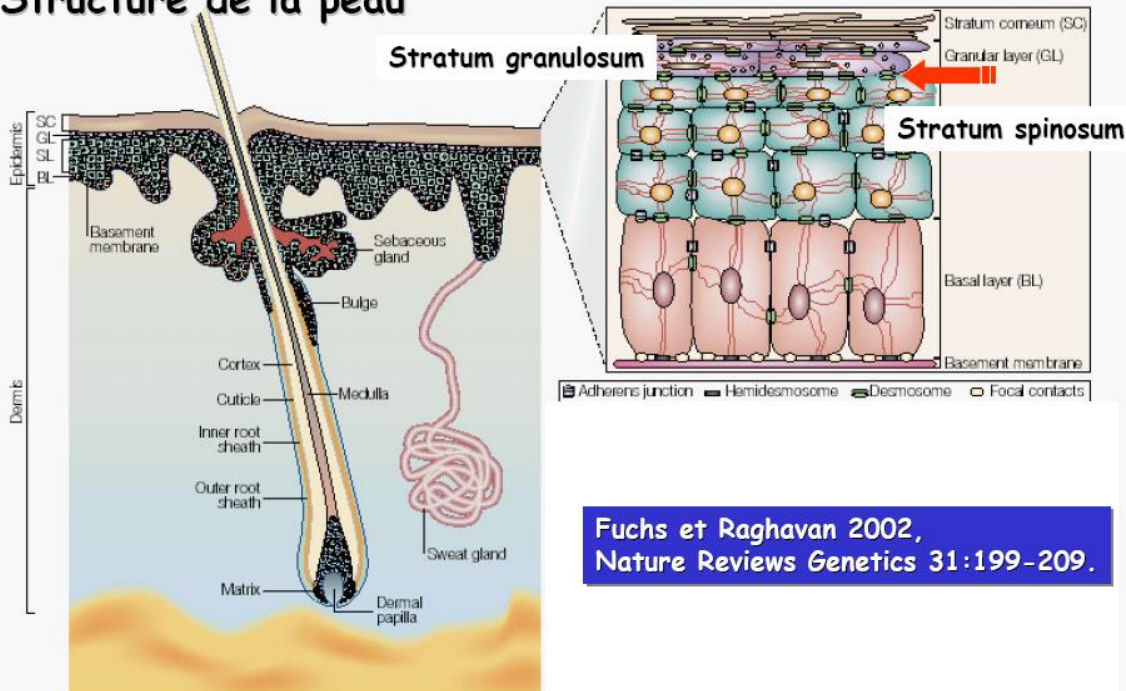
- Classification des toxines en fonction de leur mécanismes d'action
 - Les toxines à activité superantigénique
 - **Les toxines à activité protéolytique**
 - Les toxines formant des pores

5.4- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : exfoliatines A et B

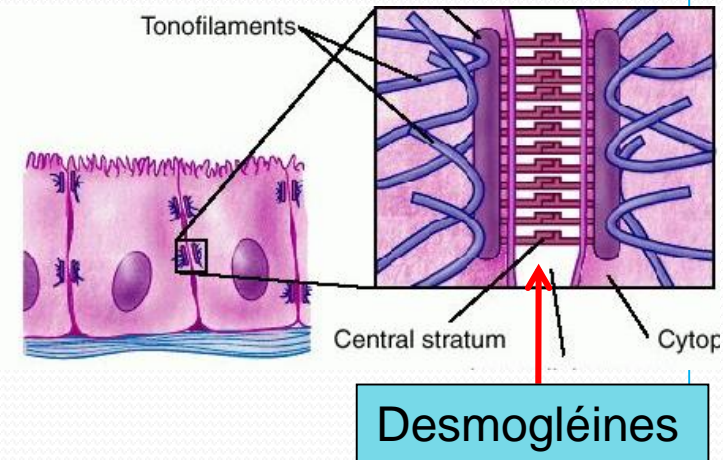
● Mécanisme d'action

- Sérine protéases : cible desmogléine 1
- Protéolyse décollement bulleux intra-épidermique

Structure de la peau



Fuchs et Raghavan 2002,
Nature Reviews Genetics 31:199-209.



Desmogléines

5.4- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : exfoliatines A et B

- **Implications cliniques :**
 - Formes localisées : impétigo
 - Formes généralisées
 - Syndrome d'exfoliation généralisée
 - Syndrome de la peau ébouillantée



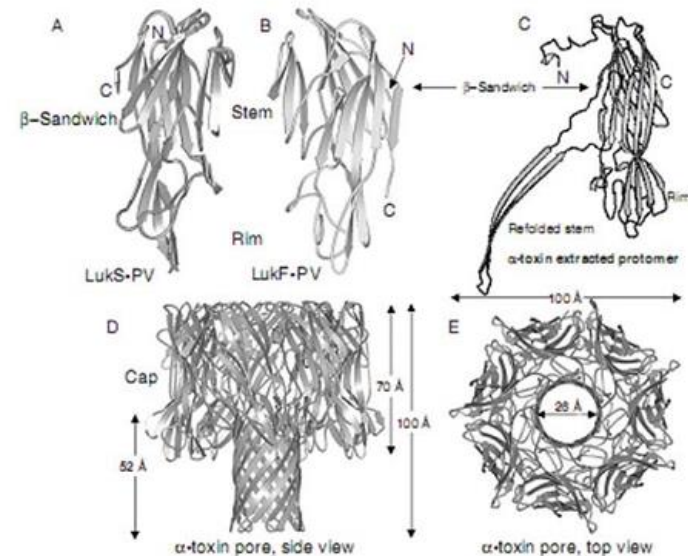
5- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus* : superantigènes

- Classification des toxines en fonction de leur mécanismes d'action
 - Les toxines à activité superantigénique
 - Les toxines à activité protéolytique
 - **Les toxines formant des pores**

5.5- Facteurs de virulence sécrétés /*S. aureus* : Leucocidine de P&V

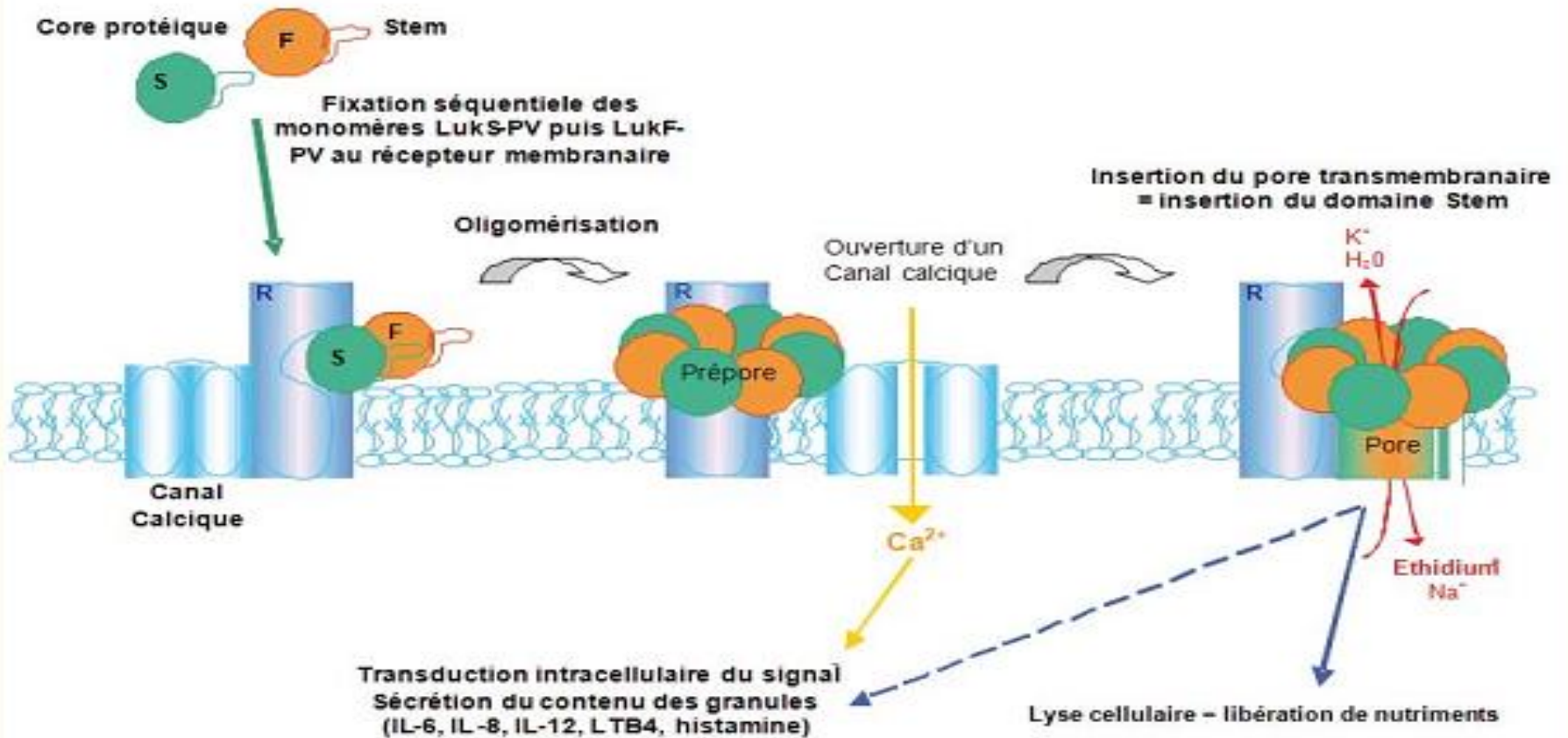
- Famille des **toxines synergohymenotropes (SHT)**
- **Toxine à 2 composants :**
 - Protéine de classe S (slow eluted) : LukS-PV
 - Protéine de classe F (fast eluted) : LukF-PV
- Fréquence : rare en France,
- 3% des *S. aureus*

Figure 3 – Structure des toxines de *Staphylococcus aureus* formant des pores à feuillets bêta.



5.5- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : Leucocidine de P&V

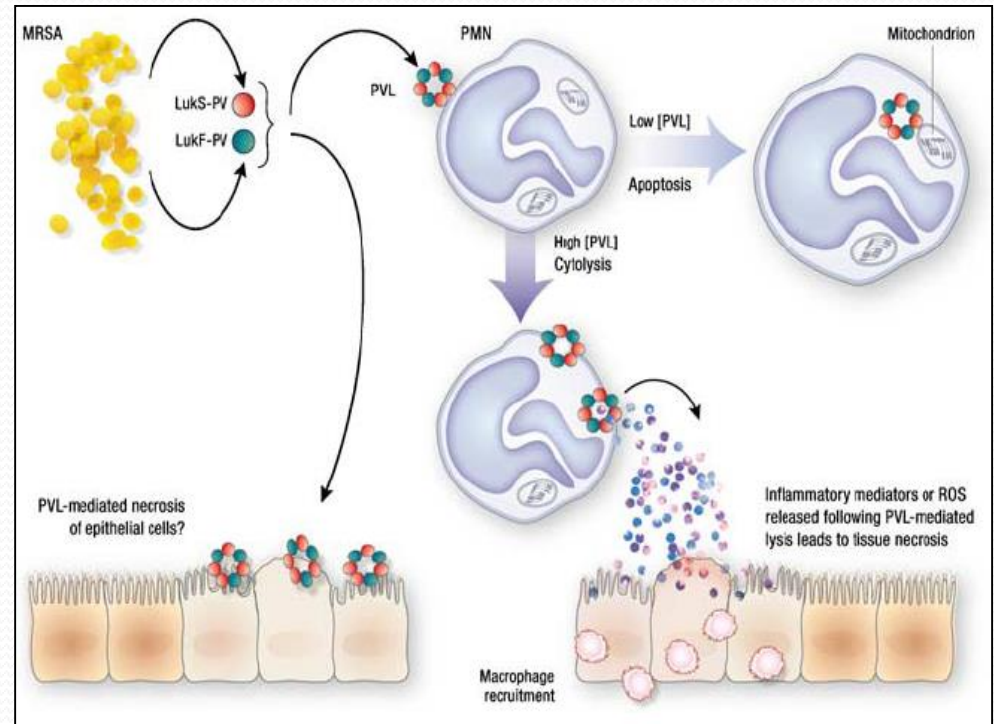
Figure 4 – Mode d'action des leucotoxines à deux composés de *Staphylococcus aureus*.



5.5- Facteur de virulence sécrétés / *S. aureus* : Leucocidine de P&V

Rôles :

- Destruction des phagocytes
 - PNn ++
 - Inhibition de la phagocytose
 - Nécrose
 - Dissémination
- Nécrose cellules épithéliales

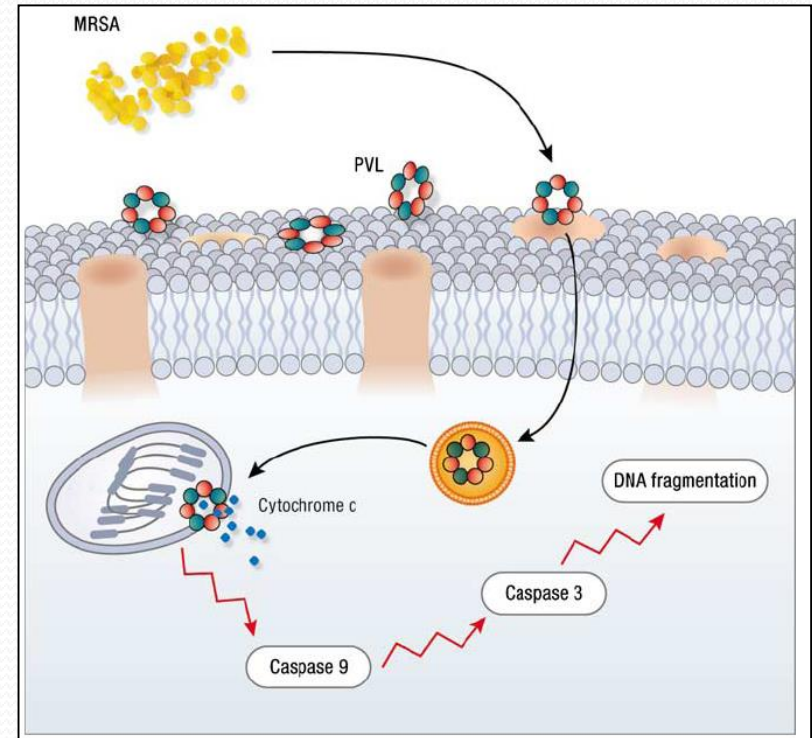


👉 Action leucotoxique et nécrotique, échappement au SI

5.5- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : Leucocidine de P&V

- Apoptose

- Pores dans les mitochondries
- Relargage du cytochrome C
- Activation de la voie des caspases



☞ Action nécrotique

5.5- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : Leucocidine de P&V

Implications cliniques :

- Atteintes cutanées ex : furoncle
- Pneumopathie nécrosante



Infection virale

Desquamation de l'épithélium

Adhérence de *S. aureus* (adhésines)

Sécrétion de toxines : LPV +++

Nécrose tissulaire

Dissémination



👉 **Mortalité +++**

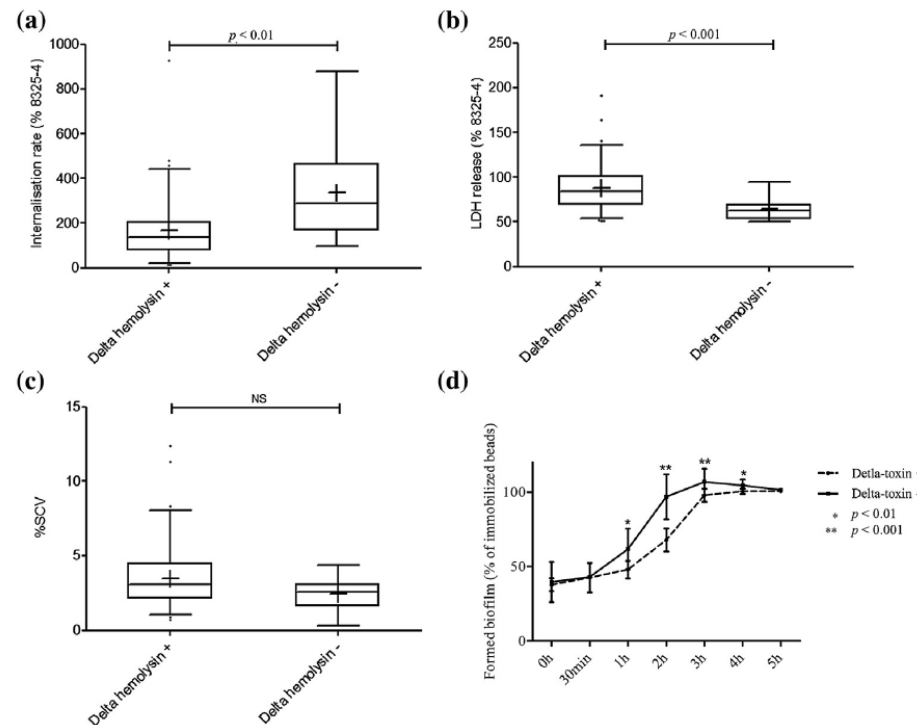
5.6- Facteurs de virulence sécrités par *S. aureus* : autres toxines

- α -toxine
 - Cytotoxicité : plaquettes et monocytes
- γ -toxine
 - Cytotoxicité : leucocytes et GR
- β -toxine
 - Sphingomyélinase (phospholipase)
 - altère les membranes riches en lipides
 - Surtout chez souches animales
- δ -toxine
- ...

Delta-toxin production deficiency in *Staphylococcus aureus*: a diagnostic marker of bone and joint infection chronicity linked with osteoblast invasion and biofilm formation

F. Valour^{1,2,3,4}, J.-P. Rasigade^{2,3,4}, S. Trouillet-Assant³, J. Gagnaire², A. Bouaziz¹, J. Karsenty¹, C. Lacour², M. Bes^{2,3}, S. Lustig^{3,4,5}, T. Bénét⁶, C. Chidiac^{1,3,4}, J. Etienne^{2,3,4}, F. Vandenesch^{2,3,4}, T. Ferry^{1,3,4} and F. Laurent^{2,3,4}, on behalf of the Lyon BJI Study Group

Additionally, *agr* dysfunction, detected by the lack of delta-toxin production using whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) analysis ($n = 15$; 15.8%), was significantly associated with BJI chronicity, osteoblast invasion and biofilm formation. These findings provide new insights into MSSA BJI pathogenesis, suggesting the correlation between chronicity and staphylococcal osteoblast invasion. This adaptive mechanism, along with biofilm formation, is associated with *agr* dysfunction, which can



Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology Reviews®

Nicola Kavanagh,^{a,b} Emily J. Ryan,^{a,c,f} Amro Widaa,^{a,c} Gillian Sexton,^{a,c} Jerome Fennell,^d Sadhbh O'Rourke,^d Kevin C. Cahill,^e Cathal J. Kearney,^{a,c,f} Fergal J. O'Brien,^{a,c,g} Steven W. Kerrigan^{a,b}

TABLE 3 Toxins and exoproteins involved in progression and pathogenicity of staphylococcal infection

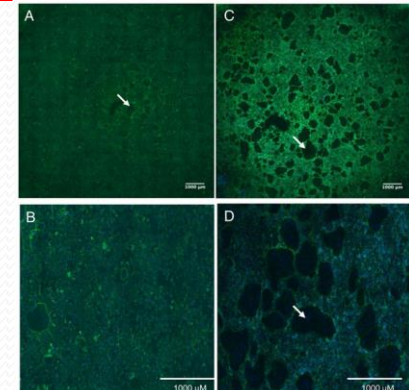
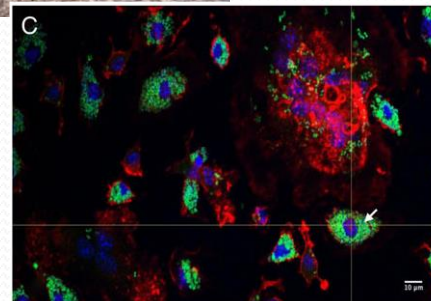
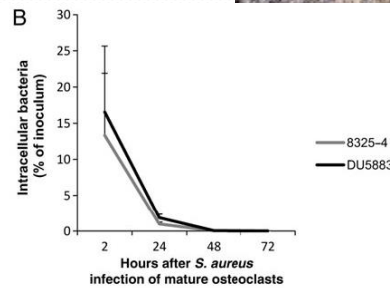
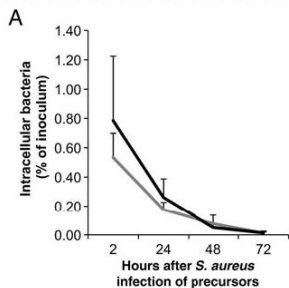
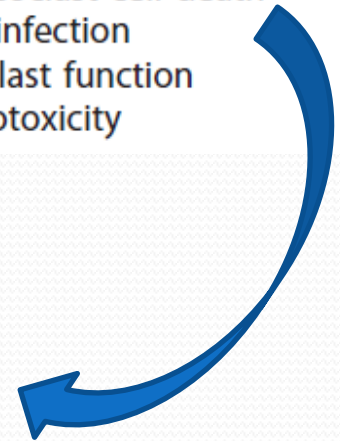
Organism	Toxin(s) or exoprotein(s)	Functional response
<i>S. aureus</i>	Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) Alpha-hemolysin (Hla) Panton-Valentine leukocidin (PVL) Canonical coagulase (Coa) Phenol-soluble modulins (PSMs)	Activates osteoclastogenesis Osteoblast/osteoclast cell death Persistence of infection Inhibits osteoblast function Osteoblast cytotoxicity



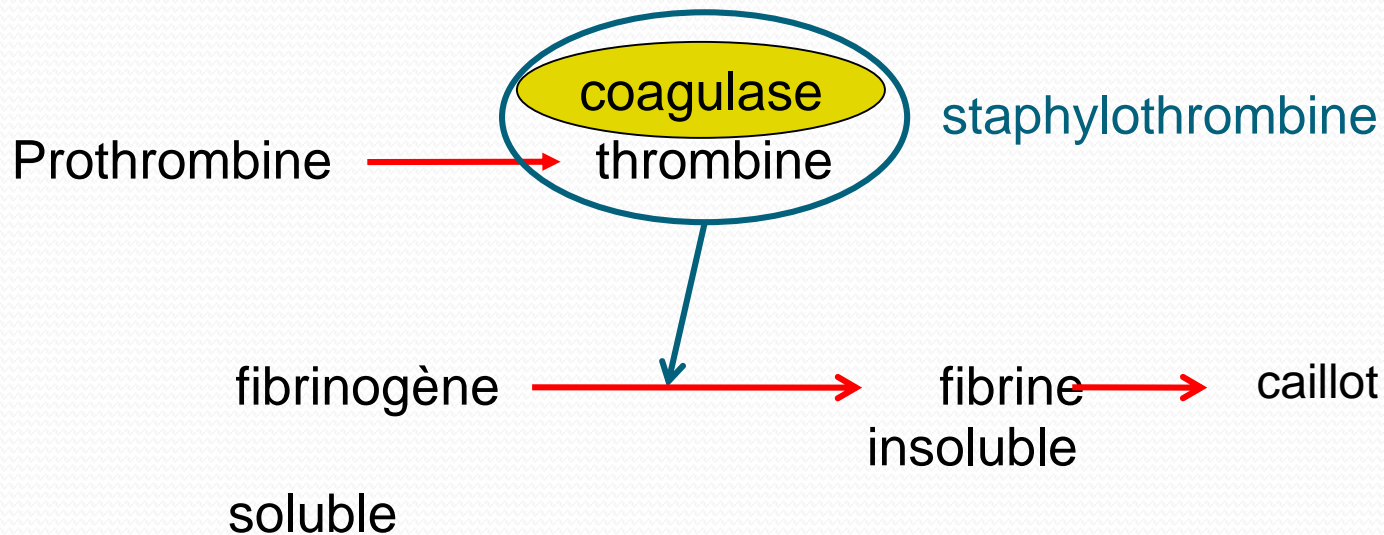
Osteoblastes



Osteoclasts



5.7- Facteurs de virulence sécrétés / *S. aureus* : la coagulase libre



☞ Protection vis-à-vis du SI

5.8- Facteurs de virulence sécrétés par *S. aureus* : la staphylokinase

Plasminogène



Plasmine



staphylokinase

Action fibrinolytique

Lyse de la fibrine



Fragmentation du caillot



Libération de micro-embols

👉 Dissémination

Staphylokinase and ABO group phenotype: new players in *Staphylococcus aureus* implant-associated infections development

Guillaume Ghislain Aubin^{1,2}, Jean-Philippe Lavigne^{3,4}, Béatrice Guyomarch⁵, Christian Dina⁵, François Guoin⁶, Didier Lepelletier^{1,2} & Stéphane Corvec^{*1,2}

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Staphylokinase Control of *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation and Detachment Through Host Plasminogen Activation

Jakub Kwiecinski,¹ Marijke Peetermans,⁶ Laurens Liesenborghs,⁵ Manli Na,¹ Halla Björnsdóttir,¹ Xuefeng Zhu,² Gunnar Jacobsson,⁵ Bengt R. Johansson,³ Joan A. Geoghegan,⁷ Timothy J. Foster,⁷ Elisabet Josefsson,¹ Johan Bylund,^{1,4} Peter Verhamme,⁶ and Tao Jin¹

¹Department of Rheumatology and Inflammation Research, Institute of Medicine, ²Department of Medical Biochemistry and Cell Biology, ³Electron Microscopy Unit, ⁴Department of Oral Microbiology and Immunology, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, and ⁵Department of Infectious Diseases, Skaraborg Hospital, Skövde, Sweden; ⁶Center for Molecular and Vascular Biology, Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Belgium; and ⁷Department of Microbiology, Moyné Institute of Preventive Medicine, School of Genetics and Microbiology, Trinity College, Dublin, Ireland

Table 4. Comparison of the genotypic profiles of *Staphylococcus aureus* belonging to MLST clonal complexes (CC) 8 and others CCs*.

Gene or allele	CC8 isolates (%), n = 15	Other isolates (%), n = 73	p-value*
Adhesins			
<i>fnbA</i>	15 (100.0)	73 (100)	-
<i>fnbB</i>	15 (100.0)	48 (65.8)	0.005
<i>clfA</i>	15 (100.0)	73 (100.0)	-
<i>clfB</i>	15 (100.0)	72 (98.6)	0.83
<i>cna</i>	0 (0.0)	41 (56.2)	2.6 × 10 ⁻⁵
<i>spa</i>	15 (100.0)	70 (95.9)	0.57
<i>sdrC</i>	14 (93.3)	72 (98.6)	0.31
<i>sdrD</i>	11 (73.3)	60 (82.2)	0.48
<i>bbp</i>	14 (93.3)	66 (90.4)	0.59
<i>bbp</i> (allele from COL and MW2 strains)	14 (93.3)	4 (5.5)	6.7 × 10 ⁻¹²
<i>ebps</i>	15 (100.0)	73 (100.0)	-
<i>map/eap</i>	15 (100.0)	69 (94.5)	0.47
<i>sasG</i>	15 (100.0)	30 (41.1)	1.5 × 10 ⁻⁵
Toxins			
<i>eta</i>	0 (0.0)	2 (2.7)	0.69
<i>etb</i>	0 (0.0)	1 (1.4)	0.83
<i>tet</i>	0 (0.0)	22 (30.1)	2.9 × 10 ⁻⁷
	0 (0.0)	51 (69.9)	0.83
	0 (0.0)	1 (1.4)	0.62
	14 (93.3)	69 (94.5)	-
Virulence genes			
	15 (100.0)	73 (100.0)	-
	4 (26.7)	51 (69.9)	0.003
	13 (86.7)	63 (86.3)	0.90
	13 (86.7)	51 (69.9)	0.22
	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	15 (100.0)	61 (83.6)	0.21
	14 (93.3)	33 (45.2)	0.001
	14 (93.3)	21 (28.8)	1.7 × 10 ⁻⁷
<i>agr II</i>	0 (0.0)	26 (35.6)	0.004
<i>agr III</i>	0 (0.0)	25 (34.2)	0.005
<i>agr IV</i>	0 (0.0)	1 (1.4)	0.13

*p-values were calculated for each gene or allele using Fisher's exact test.

*egc cluster includes *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* and *seu* genes.

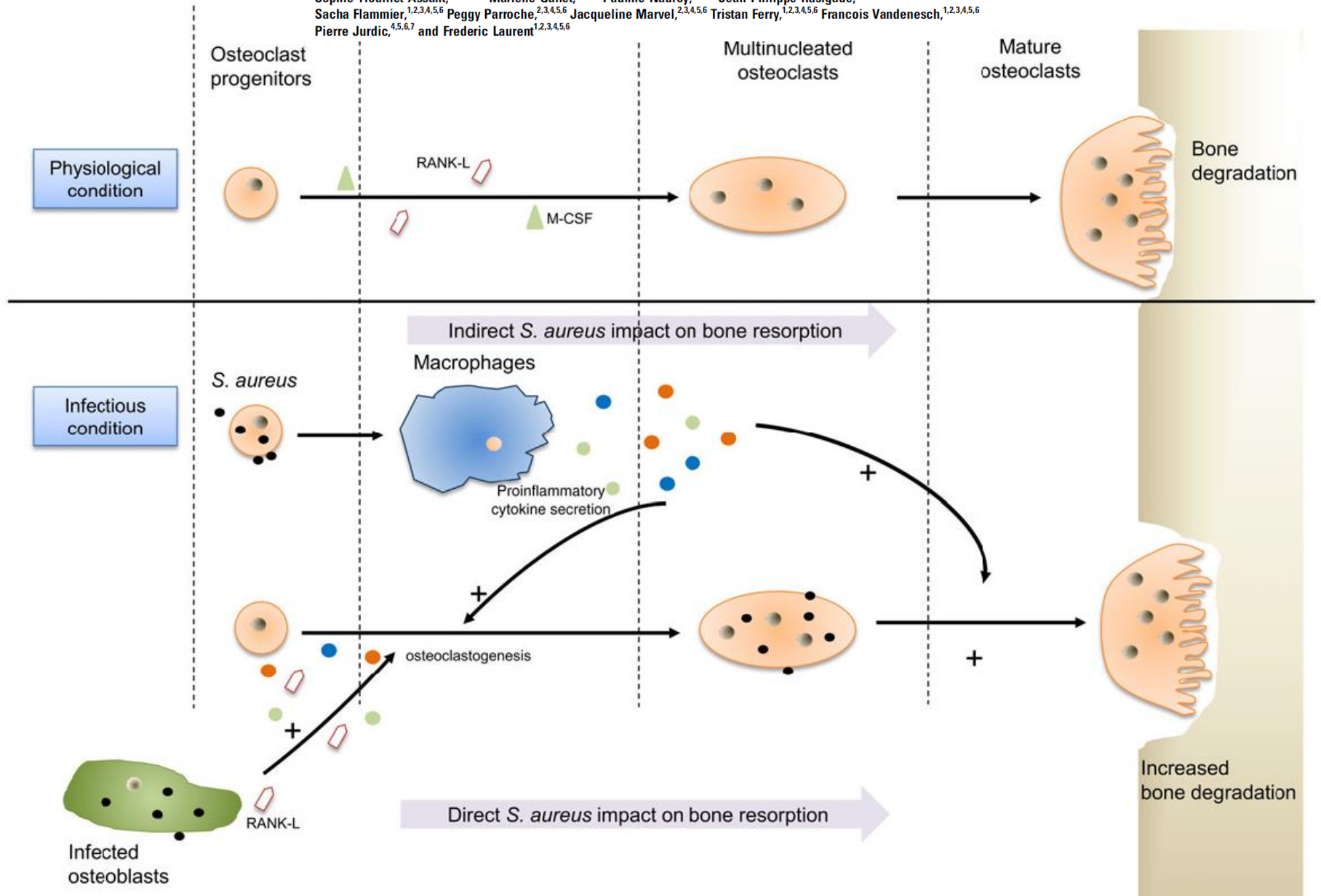
5.9- Autres Facteurs de virulence

- Hyaluronidase
 - Hydrolyse de l'acide hyaluronique du tissu conjonctif
 - Destruction des tissus et dissémination
- Dnases
- Protéases, lipases, estérases
- Delta toxine

☞ **Dissémination et mise à disposition des nutriments**

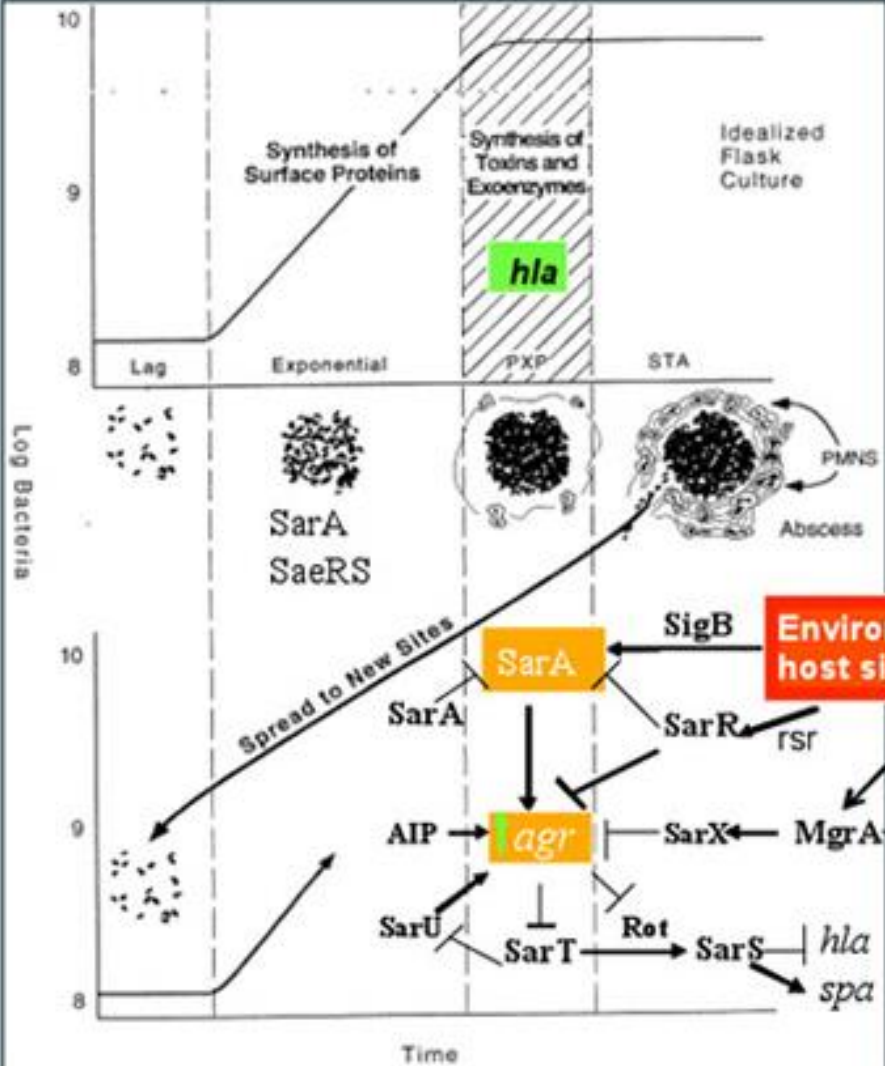
Dual Impact of Live *Staphylococcus aureus* on the Osteoclast Lineage, Leading to Increased Bone Resorption

Sophie Trouillet-Assant,^{1,2,3,4,5,6} Marlène Gallet,^{4,5,6,7} Pauline Nauroy,^{4,5,6,7} Jean-Philippe Rasigade,^{1,2,3,4,5,6}
 Sacha Flammier,^{1,2,3,4,5,6} Peggy Parroche,^{2,3,4,5,6} Jacqueline Marvel,^{2,3,4,5,6} Tristan Ferry,^{1,2,3,4,5,6} Francois Vandenesch,^{1,2,3,4,5,6}
 Pierre Jurdic,^{4,5,6,7} and Frederic Laurent^{1,2,3,4,5,6}



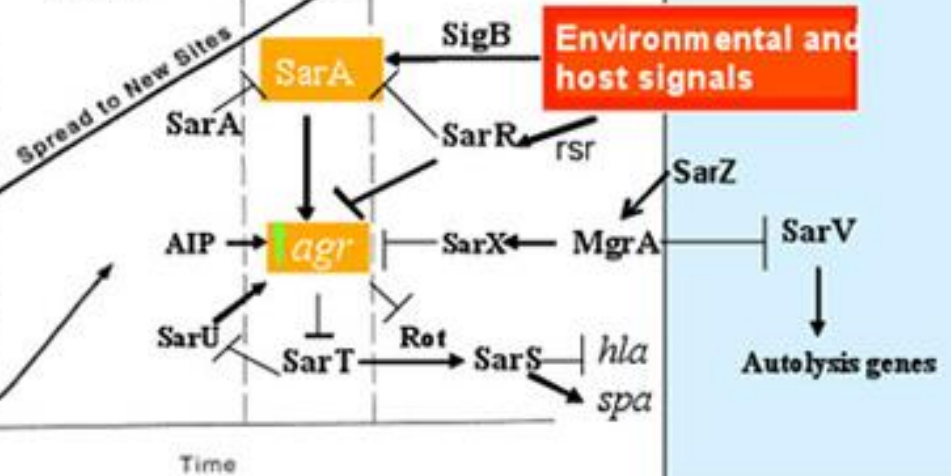
6- Régulation génétique de l'expression des facteurs de virulence

- Systèmes régulateurs globaux
 - *agr* (accessory gene regulator) +++
 - *sar* (staphylococcal accessory regulator)
- Quorum sensing
 - Système de communication bactérienne
 - Dépendant de la densité bactérienne sauf Enterotoxine A
 - Détection par les bactéries de petites molécules : auto-inducteurs



AIP: autoinducing peptide for quorum sensing

AIP : auto inducteur peptide



6- Régulation génétique de l'expression des facteurs de virulence

Type of virulence factors	Selected factors ^a	Genes	Associated clinical syndromes	Reference(s)
Involved in attachment	MSCRAMMs (e.g., clumping factors, fibronectin-binding proteins, collagen, and bone sialoprotein-binding proteins)	<i>clfA, clfB, fnbA, fnbB, cna, sdr, bbp</i>	Endocarditis, osteomyelitis, septic arthritis, and prosthetic-device and catheter infections	[5–8]
Involved in persistence	Biofilm accumulation (e.g., polysaccharide intercellular adhesion), small-colony variants, and intracellular persistence	<i>ica</i> locus, <i>hemB</i> mutation	Relapsing infections, cystic fibrosis, and syndromes as described above for attachment	[9–15]
Involved in evading/destroying host defenses	Leukocidins (e.g., PVL and γ -toxin), capsular polysaccharides (e.g., 5 and 8), protein A, CHIPS, Eap, and phenol-soluble modulins	<i>lukS-PV, lukF-PV, hlg, cap5</i> and 8 gene clusters, <i>spa, chp, eap, psm-α</i> gene cluster	Invasive skin infections and necrotizing pneumonia (CA-MRSA strains that cause these are often associated with PVL) abscesses (associated with capsular polysaccharides)	[16–20]
Involved in tissue invasion/penetration	Proteases, lipases, nucleases, hyaluronate lyase, phospholipase C, and metalloproteases (elastase)	<i>V8, hysA, hla, plc, sepA</i>	Tissue destruction and metastatic infections	[21]
Involved in toxin-mediated disease and/or sepsis	Enterotoxins, toxic shock syndrome toxin-1, exfoliative toxins A and B, α -toxin, peptidoglycan, and lipoteichoic acid	<i>sea-q</i> (no <i>sef</i>), <i>tstH, eta, etb, hla</i>	Food poisoning, toxic shock syndrome, scalded skin syndrome, bullous impetigo, and sepsis syndrome	[22–26]
With poorly defined role in virulence	Coagulase, ACME, and bacteriocin	<i>arc</i> cluster, <i>opp-3</i> cluster, <i>bsa</i>		[27, 28]

NOTE. ACME, arginine catabolic mobile element; CA-MRSA, community-acquired methicillin-resistant *S. aureus*; CHIPS, chemotaxis inhibitory protein of staphylococci; Eap, extracellular adherence protein; MSCRAMMs, microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules; PVL, Pantone-Valentine leukocidin. Adapted from Projan and Novick [21] and Archer [29].

^a Several factors may have >1 role in *S. aureus* pathogenesis.

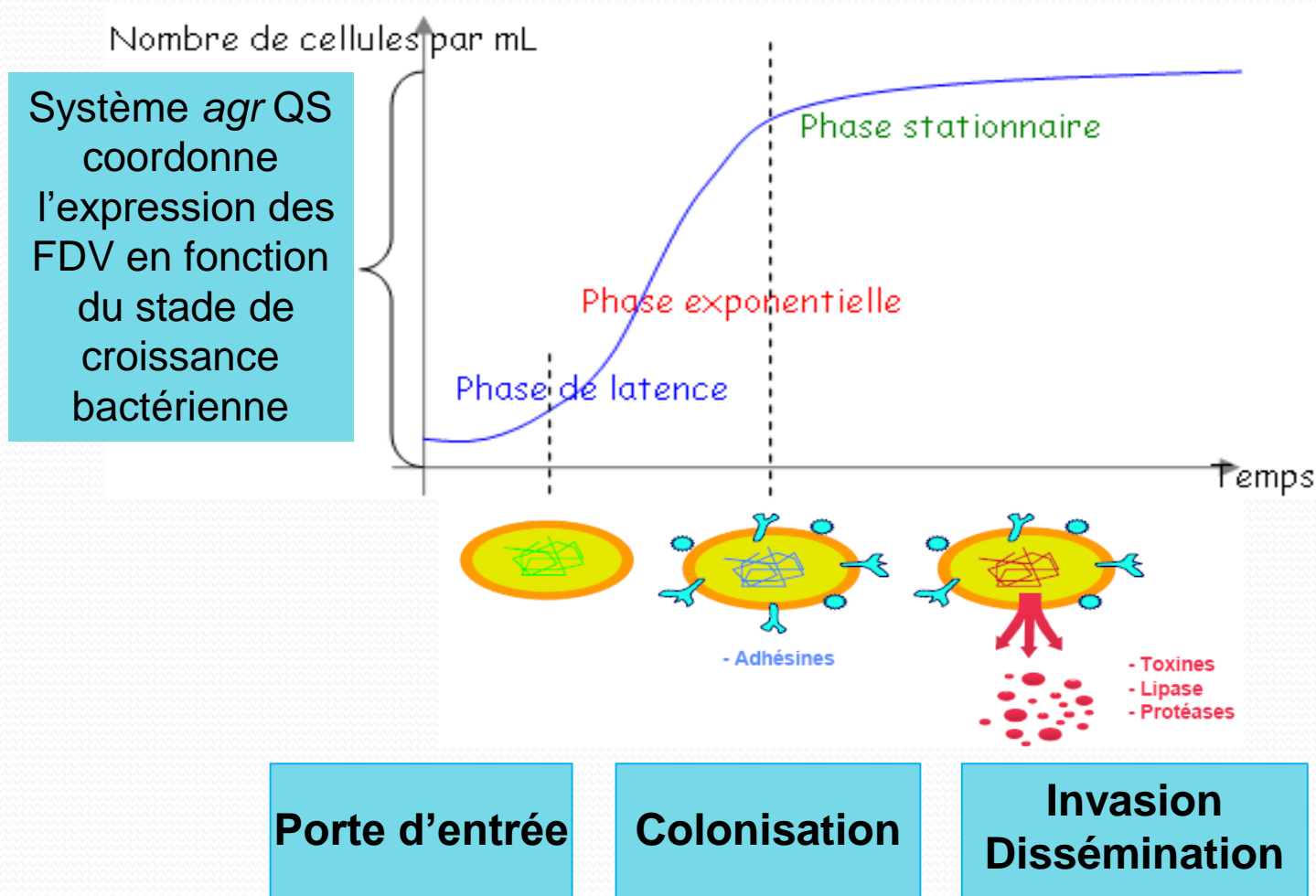
Clin Infect Dis. 2008 June 1; 46(Suppl 5): S350–S359.

Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

Rachel J. Gordon¹ and Franklin D. Lowy^{1,2}

7- Régulation génétique de l'expression des facteurs de virulence

Expression temporelle des facteurs de virulence



A retenir

