



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GAGNE Stéphanie**

Titre de la thèse : « Etude des mécanismes de virulence du pathogène nosocomial *Acinetobacter baumannii* »



Résumé

Le pathogène nosocomial *Acinetobacter baumannii* est principalement responsable de bactériémies et d'infections des systèmes respiratoires et urinaires chez les patients immunodéprimés ou en soins intensifs. L'émergence de souches multi-résistantes aux antibiotiques et l'augmentation du nombre d'infections à *A. baumannii* font de cette bactérie un enjeu majeur de santé publique. De plus, de nouvelles souches hypervirulentes ont récemment été identifiées. Dès lors, nous avons mené une étude comparative de souches de référence de laboratoire, environnementales, cliniques et hypervirulentes afin de mieux comprendre les mécanismes de pathogénie d'*A. baumannii*.

Dans un premier temps, nous avons révélé l'absence d'activité du système de sécrétion de type VI chez les souches cliniques, au contraire présente chez des souches environnementales qui utilisent ce système dans la compétition bactérienne.

Dans un second temps, nous avons observé que l'hypervirulence de certaines souches cliniques n'est la conséquence, ni d'une augmentation de leur capacité d'adhésion, ni d'une induction de cytotoxicité. Toutefois, les souches hypervirulentes semblent avoir une phase de réplication intracellulaire et ce phénotype pourrait expliquer la virulence accrue de ces dernières chez l'Homme.

Notre étude ouvre des perspectives intéressantes pour caractériser les mécanismes impliqués dans la pathogénie d'*A. baumannii* et souligne la limite que représentent les souches de laboratoires dans l'étude de pathogènes bactériens. Il est impératif de mieux connaître les mécanismes de virulence de ce pathogène pour mieux appréhender et traiter ces infections.

Infection nosocomiale, *Acinetobacter baumannii*, virulence, interaction hôte pathogène

Acinetobacter baumannii is a hospital-acquired pathogen involved mostly in bloodstream and respiratory and urinary tract infections in immune-compromised or intensive care patients. *A. baumannii* has become a serious health care problem because of the spread of multi- and extensively-drug resistant strains (MDR and XDR). Of increasing concern is the recent appearance of hypervirulent strains that present concurrently extensive antibiotic resistance and have been implicated in fatal hospital outbreaks in patients that are not severely immuno-compromised.

We first analyzed the role of the type VI secretion system (T6SS) in a fully virulent environmental strain and several MDR clinical isolates. The T6SS is repressed in clinical strains

but fully active in the environmental isolate and contributing to infection in a *Galleria* model. Our study highlights the complexity of the regulation of the T6SS and its strain specificity.

We then extended our comparison to new emerging hypervirulent strains. We showed that the laboratory strain is the least virulent in *in vivo* assays. Neither enhanced adhesion nor cytotoxicity was observed for the hypervirulent strains in the conditions tested. However, hypervirulent strains seemed to present an unexpected intracellular replication phase that could contribute to virulence. Further work is required to establish the relevance of these phenotypes *in vivo*

The choice of strain is clearly important for studying *A. baumannii* pathogenesis as laboratory strains are no longer representative of current clinical isolates. A better understanding of *A. baumannii* virulence mechanisms are urgently needed to help limit and treat these infections.

Nosocomial infection, *Acinetobacter baumannii*, virulence mechanism, host-pathogen interaction