



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 juillet 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **HODILLE Elisabeth**

Titre de la thèse : « Les facteurs de virulence staphylococciques : interaction avec les mastocytes humains et modulation de leur expression par les antibiotiques »



### Résumé

*S. aureus* est un pathogène majeur de l'Homme capable de produire une grande variété de facteurs de virulence tels que les phénol-solubles modulines alpha (PSM $\alpha$ ) et l'hémolysine delta (Hld). La transmission de *S. aureus* est essentiellement manu-portée mais les éléments favorisant sa dissémination dans la population restent inconnus. Les mastocytes étant connus pour libérer des médiateurs pruritogènes, nous avons suspecté leur implication dans la physiopathologie et la transmission des infections cutanées staphylococciques. Sur une lignée de mastocytes humains, l'Hld et les PSM $\alpha$ 1, montrés pour être produits *in vivo*, déclenchaient la libération de tels médiateurs. Chez *S. aureus*, la production des toxines est sous la dépendance du système de régulation globale Agr. Les souches de *S. aureus* appartenant au type Agr1, produisant significativement plus d'Hld et de PSM $\alpha$  que les autres souches, ont été les plus fréquemment retrouvées au cours de l'année 2017 dans les infections cutanées staphylococciques. Ceci corrobore l'hypothèse selon laquelle une souche de *S. aureus* produisant des toxines capables d'interagir avec les mastocytes et induisant un prurit, diffuse plus facilement dans la population. Nous avons ensuite étudié la modulation de l'expression des PSM $\alpha$  et d'Hld par des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques. L'oxacilline induisait une inhibition de l'expression des PSM $\alpha$  et d'Hld alors que la clindamycine entraînait plus fréquemment une induction de leur expression. Ces observations nous ont interrogé sur l'utilisation de la clindamycine considérée habituellement comme anti-toxinique et sur l'effet bénéfique ou délétère de l'effet inhibiteur de l'oxacilline.

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, facteurs de virulence, Phénol-solubles modulines (PSM), hémolysine delta (Hld), leucocidines de Pantone-Valentine (PVL), hémolysine alpha (Hla), mastocytes, transmission, concentration sub-inhibitrice, antibiotique, oxacilline, clindamycine, linézolide, tigécycline.