



Université Claude Bernard



Lyon 1

# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PIVARD Mariane**

Titre de la thèse : *Les facteurs de virulence de S. aureus associés aux pneumonies communautaires sévères : focus sur l'hémolysine-gamma CB*



## Résumé

*Staphylococcus aureus* est une bactérie responsable de nombreuses infections, dont les pneumonies, le plus souvent d'acquisition nosocomiale mais aussi communautaire. Ces dernières sont rares mais souvent graves, avec un fort taux de mortalité. La Leucocidine de Pantou-Valentin (PVL) est une toxine de *S. aureus* connue pour participer à sa virulence dans ce contexte de pneumonie et, bien qu'ayant un rôle majeur dans la sévérité des pneumonies communautaires (PC), la PVL n'est pas présente dans l'ensemble des souches responsables de PC. Ceci implique que d'autres facteurs de virulence contribuent à la sévérité.

Un premier objectif de mes travaux a été de rechercher les différents facteurs de virulence impliqués de manière dose-dépendante dans les PC sévères grâce à une approche de protéomique ciblée explorant 136 isolats cliniques. Cette étude a permis de démontrer que la PVL est le principal facteur de la virulence de *S. aureus*, corrélé de manière dose-dépendante avec le décès. Néanmoins, en plus de la PVL, d'autres facteurs participent à la sévérité des infections, notamment l'hémolysine- $\gamma$  CB (HlgCB) qui fonctionne et cible les mêmes cellules que la PVL.

Le second objectif de ces travaux a donc été d'étudier le rôle d'HlgCB dans les pneumonies et d'étudier les mécanismes de régulation de son expression dans des souches cliniques. Nos résultats ont pu montrer que cette toxine participe à la virulence de *S. aureus*. De plus, l'étude de sa production dans de multiples souches cliniques, via différentes approches de biologie moléculaire, a montré l'existence de deux profils distincts en plus d'une forte variabilité d'expression inter-souche. Ceci s'explique par des différences d'activité

promotrice, de stabilité des ARN et de traductibilité, dues à la présence de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), notamment dans la région 5' - *UnTranslated Region* (5'-UTR).

Enfin, malgré une organisation en opéron d'HlgCB, plusieurs transcrits plus courts, certains correspondant à *hlgB* seul et d'autres à un transcrit plus court qu'*hlgB*, nommé *short hlgB* (*shlgB*), ont été découverts. Leurs rôles et mécanismes de production ont été investigués, mais restent encore à approfondir.

Ces travaux ont donc permis de confirmer le rôle de la PVL dans la virulence de *S. aureus* dans un contexte de pneumonie, mais également celui d'HlgCB, cette dernière étant très finement régulée.