

**Toxine:** c'est toute substance ou macromolécule capable, à des doses très faibles, de provoquer la mort d'un organisme vivant (homme, animal, végétal) ou d'induire des désordres pathologiques irréversibles ou réversibles au niveau des organes, tissus et/ou cellules.

*Les toxines sont des molécules synthétisées par un organisme et capables de perturber le fonctionnement de certaines cellules, à distance du foyer d'infection.*

## **Toxines bactériennes**

**Endotoxines (LPS)**

**Exotoxines (protéines)**

*LPS = lipopolysaccharide.*

# Comparaison endotoxine et toxines protéiques

Endotoxines	Toxines protéiques
Composant de la paroi des bactéries Gram -, libéré lors de la lyse des bactéries et également lors de la croissance des bactéries	Produites par les bactéries bactéries Gram + et Gram - vivantes ou lors de la lyse
Nature lipopolysaccharidique Composant toxique : le lipide A	Nature protéique, habituellement poids moléculaire élevé
Thermostable	Détruit par la chaleur Formation d'anatoxines par l'action dénaturante de la chaleur et du formol
Puissant pyrogène (induit l'interleukine 1) <i>cf.</i> soluté apyrogène = « sans LPS »	Non pyrogène
Activité toxique généralisée et non spécifique	Puissant toxique, pourvu habituellement d'une activité spécifique
Lipide A faiblement antigénique Pas d'anticorps neutralisants	Fort pouvoir antigénique ( <i>cf.</i> anatoxines) Induction d'anticorps neutralisants

**LPS = Lipide + oses+ chaîne O-spécifique**

*La chaîne O-spécifique est une chaîne glucidique de 20 à 40 sous-unités. Chaque sous-unité peut avoir jusqu'à 8 oses.*

**LPS1 est différent de LPS 2** selon la composition de la chaîne O-spécifique :

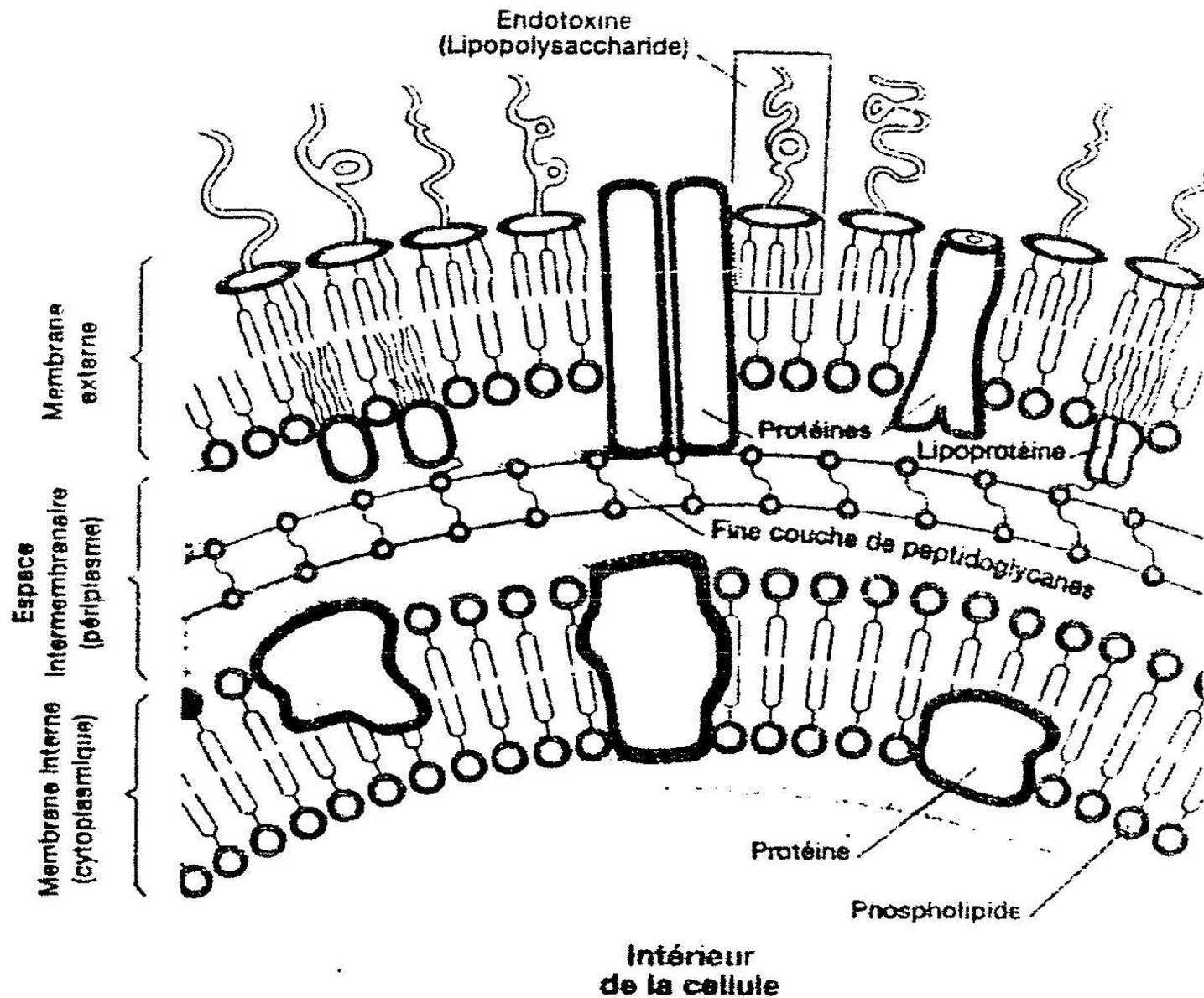
- la nature des oses,
- le nombre d'oses dans chaque sous-unité,
- le nombre de sous-unités.

## **Chaîne O-spécifique :**

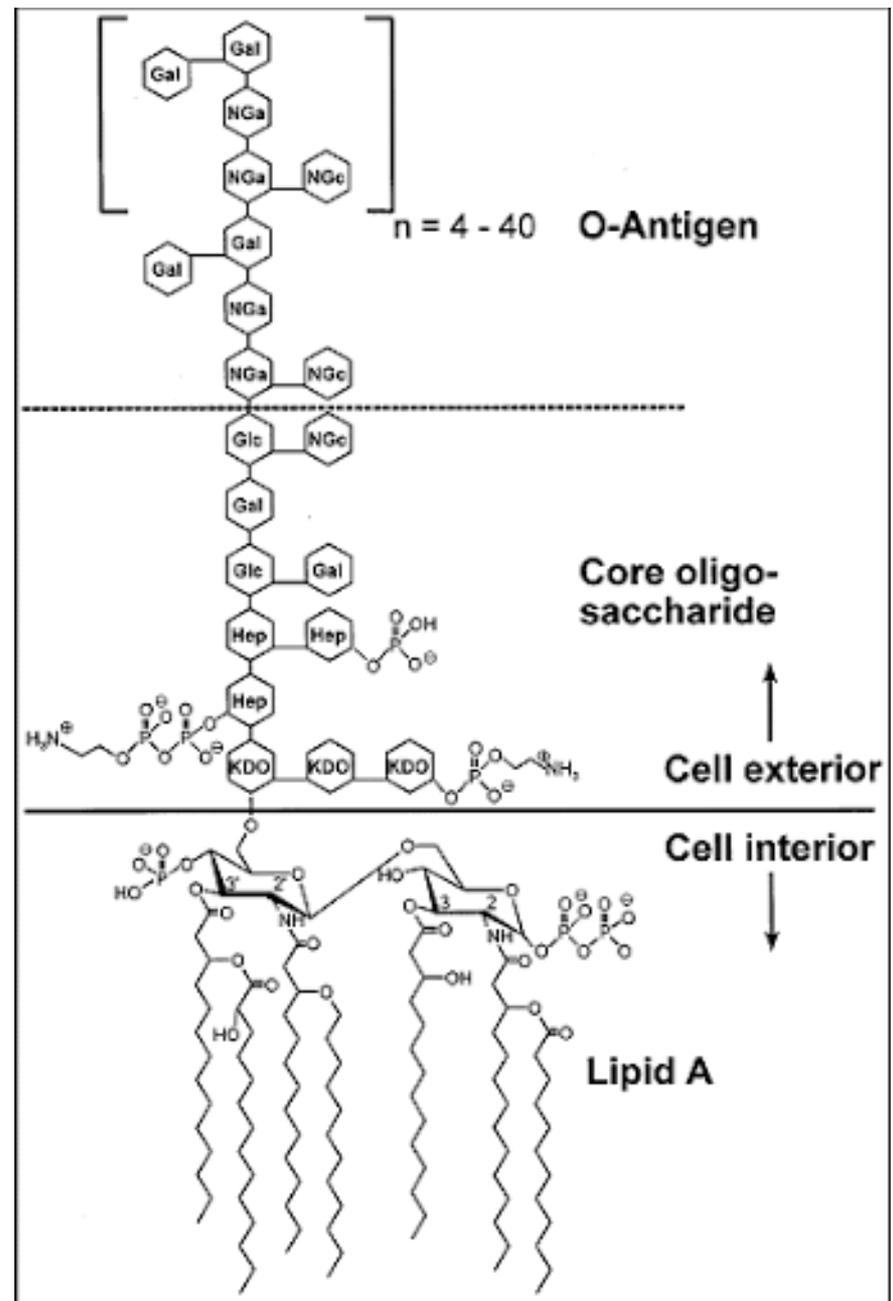
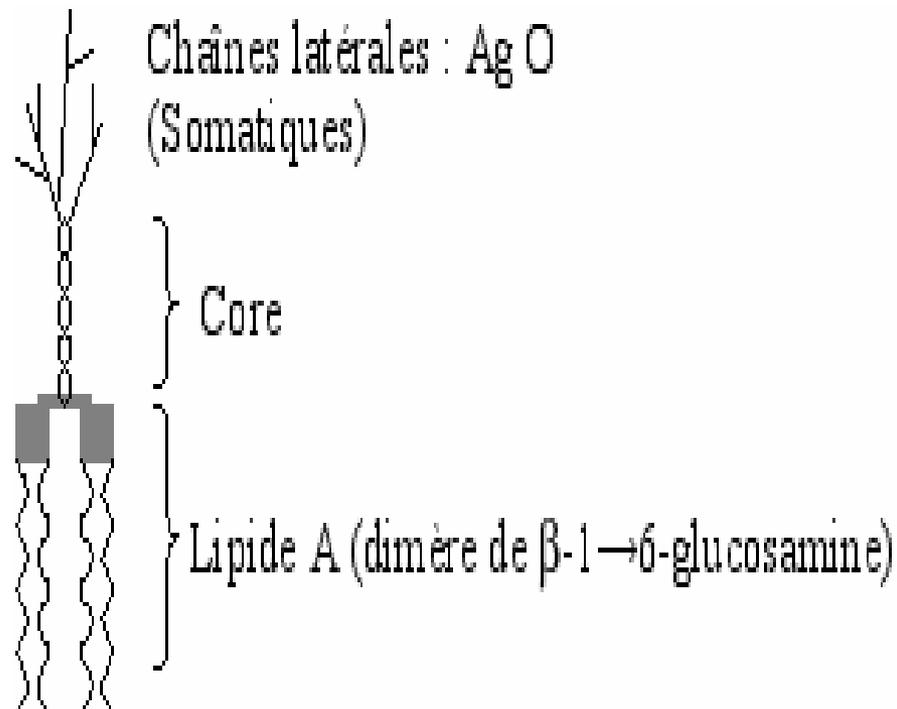
- *colonies bactériennes lisses (milieu gélosé),*
- *bactéries virulentes,*
- *activation du complément par voie alterne.*

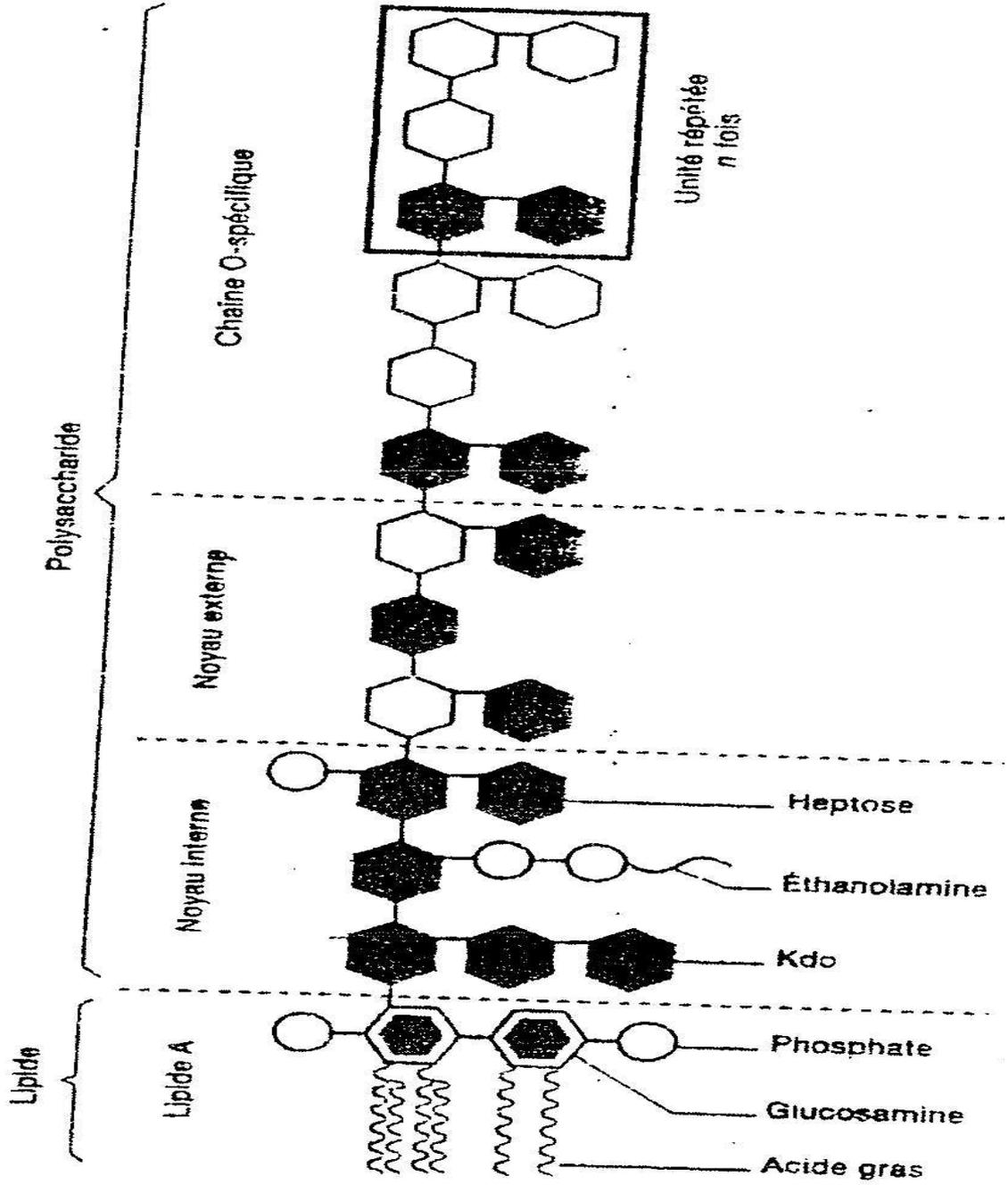
## **Inexistence de Chaîne O-spécifique :**

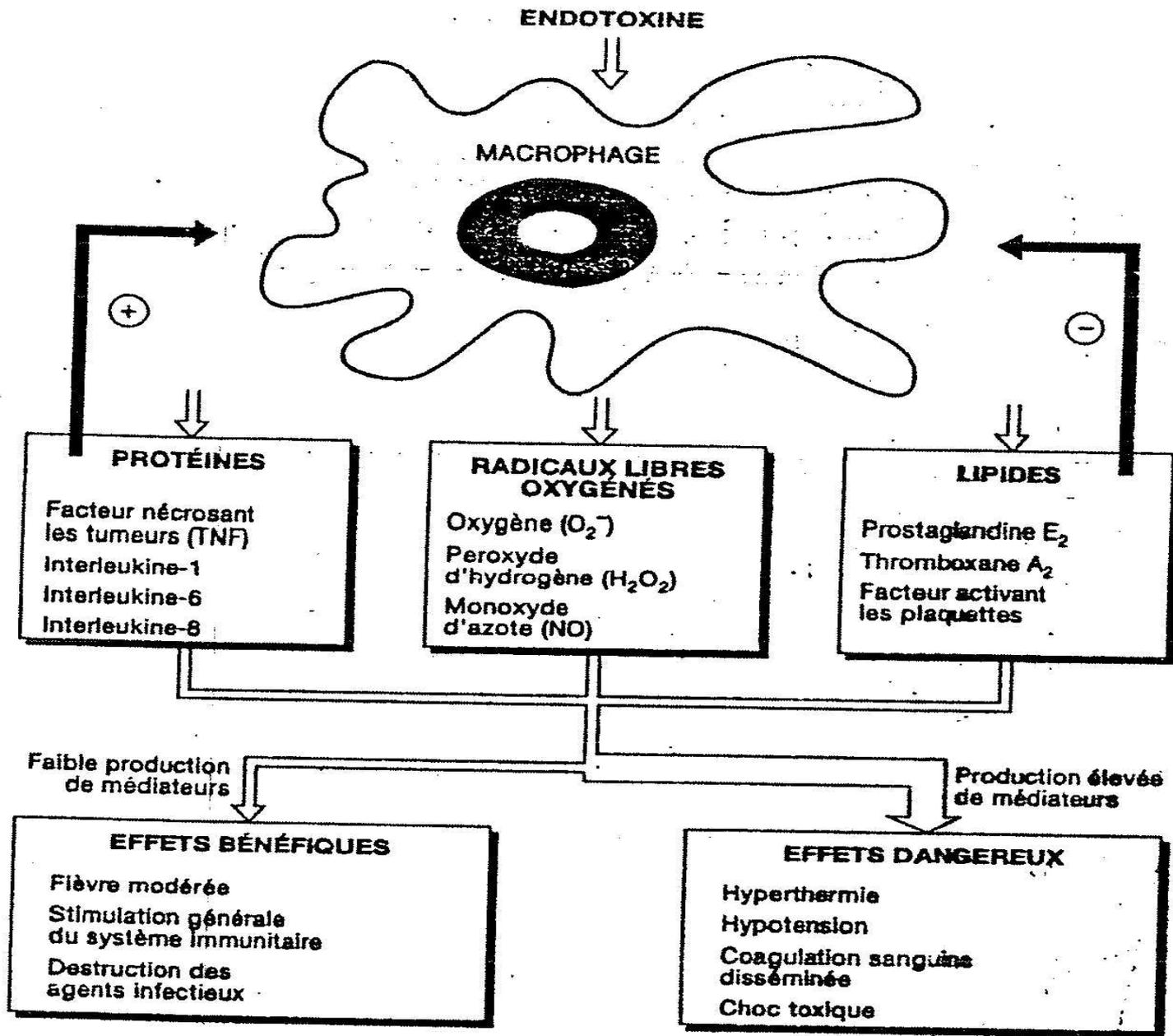
- *Colonies bactériennes rugueuses (milieu gélosé).*
- *Bactéries non pathogènes.*
- *Activation du complément par voie classique.*



**Figure 6.** Le modèle structural de la paroi des bactéries Gram négatif. Les endotoxines sont associées aux phospholipides les plus externes.







# Mécanisme d'action de LPS

Les endotoxines provoquent un choc toxique, (ou choc endotoxinique ou choc septique) responsable de la mort du patient dans 50% des cas.

Les principaux symptômes observés sont:

- une forte fièvre. Les endotoxines sont très pyrétiques.
- des atteintes vasculaires, avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité des vaisseaux, d'où la formation d'oedèmes et une chute générale de la pression artérielle.
- des atteintes de l'hémostase : la dégranulation des plaquettes est activée de façon anarchique dans les vaisseaux, provoquant une « coagulation intravasculaire disséminée ».

Tous ces symptômes sont la conséquence de l'hyperactivation des macrophages : une fois libérée dans le sang, l'endotoxine se lie à une protéine appelée LBP (pour Lipopolysaccharide Binding Protein) et ce complexe se fixerait sur une molécule réceptrice située à la surface des macrophages (CD14). Ceci aurait pour conséquence la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation.

Elles ont une activité toxique qui ne s'exprime qu'à forte dose : il faut une libération massive d'endotoxines pour observer un choc toxique. A faible dose, elles ont globalement un effet bénéfique.

**Exotoxines** : Il en existe plus de 300 toxines protéiques.

Les nombreuses exotoxines présentent une grande diversité dans leur taille (17 acides aminés pour la toxine thermostable d'*E. coli* et 2710 amino-acides pour la toxine A de *Clostridium difficile*), leur structure et leur mécanismes d'action.

**Exotoxines membranaires**

**Exotoxines intracytoplasmiques (Toxines A-B)**

A = activity ; B = binding (liaison)

**Exotoxine : sécrétée hors de la bactérie.**

## Les exotoxines à action membranaire

-On les appelle le plus souvent **cytolysines** ou **hémolysines**.

- Le mode d'action de ce type de toxine est de **modifier la structure de la membrane plasmique des cellules hôtes**.

- Différents mécanismes sont possibles: **phospholipase, séquestration du cholestérol, création de pores trans-membranaires**.

**Classe I**

Autres noms  
Activité  
Rôle dans la cellule  
Rôle chez l'hôte  
Exemples

**Superantigènes ou immunotoxines**  
Interaction avec le complexe majeur d'histocompatibilité II  
Production de cytokines par lymphocytes T  
Apparition de fièvre et choc toxique  
« *Toxic shock syndrome* » par *Staphylococcus aureus*  
Entérotoxine de *Staphylococcus aureus*

**Classe II**

Autres noms

**Sous-classe 1**

Activité  
Rôle dans la cellule  
Rôles chez l'hôte  
Exemple

**Toxines à activité membranaire**

Hydrolyse des phospholipides de la membrane cytoplasmique  
Lyse cellulaire  
Gangrène, lyse tissulaire, extension de l'infection  
Toxine  $\alpha$  de *Clostridium perfringens*

**Sous-classe 2**

Activité  
Rôles dans la cellule  
Rôles chez l'hôte  
Exemples

Formation de pores dans la membrane cytoplasmique  
Lyse cellulaire et/ou du phagosôme  
Destruction des macrophages, passage transcellulaire  
Hémolysines de *Mannheimia haemolytica*  
et de *Listeria monocytogenes*

<p><b>Classe III</b>    Autres noms</p> <p><u>Sous-classe 1</u></p> <p>Activité</p> <p>Rôles dans la cellule</p> <p>Rôles chez l'hôte</p> <p>Exemples</p> <p><u>Sous-classe 2</u></p> <p>Activité</p> <p>Rôle dans la cellule</p> <p>Rôle chez l'hôte</p> <p>Exemples</p> <p><u>Sous-classe 3</u></p> <p>Activité</p> <p>Rôle dans la cellule</p> <p>Rôle chez l'hôte</p> <p>Exemples</p>	<p><b>Toxines intra-cytoplasmiques de type A-B</b></p> <p>ADP-ribosylation de la cible avec hyper- ou inactivation</p> <p>(a) Arrêt de la synthèse des protéines et mort cellulaire</p> <p>(b) Surproduction d'AMP cyclique</p> <p>(a) Production de tissu nécrotique et de fausses membranes</p> <p>(b) Hypersécrétion d'eau et d'électrolytes et diarrhée</p> <p>(a) Toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i></p> <p>(b) Entérotoxines de <i>Vibrio cholerae</i> et thermolabile d'<i>Escherichia coli</i></p> <p>Clivage d'un ARN ribosomiale</p> <p>Arrêt de la synthèse des protéines et mort cellulaire</p> <p>?</p> <p>Vérocytotoxines de <i>Shigella dysenteriae</i> et d'<i>Escherichia coli</i></p> <p>Protéolyse</p> <p>Hydrolyse des synaptobrevines, constituants protéiques des vésicules présynaptiques responsables de la libération des neuro-transmetteurs ou inhibiteurs</p> <p>Perturbation de la transmission de l'influx nerveux moteur</p> <p>Toxines de <i>Clostridium tetani</i> et <i>C. botulinum</i></p>
<p><b><u>Autres</u></b></p> <p>Autre nom</p> <p>Activité</p> <p>Rôle dans la cellule</p> <p>Rôle chez l'hôte</p> <p>Exemple</p>	<p><b>Toxines peptidiques</b></p> <p>Interaction avec un récepteur membranaire spécifique</p> <p>Activation de la production de GMP cyclique</p> <p>Hypersécrétion d'eau et d'électrolytes</p> <p>Entérotoxine thermostable de type a d'<i>Escherichia coli</i></p>

Toxines	Sources	Activités	Cibles	Conséquences
Streptolysine O Pneumolysine Sullysine Céréolysine O Tétanolysine Perfringolysine O Septicolysine O Histolyticolysine Histériolysine O Ivanolysine	<i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. suis</i> <i>B. cereus</i> <i>C. tetani</i> <i>C. perfringens</i> <i>C. septicum</i> <i>C. histolyticum</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>L. ivanovii</i>	1- la formation des pores  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes pores</li> </ul>	Microdomaines de la membrane plasmique  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestérol</li> </ul>	Perturbation de la barrière de la perméabilité  Cytolyse de la cellule  Libération des cytokines  Activation des endonucléases  Apoptose  Perturbation de la membrane et libération de petites molécules
Leucotoxines Toxine α Toxine γ  Hémolysine II Cytokine K  Aérolysine CPE	<i>S. aureus</i>   <i>B. cereus</i>  <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>C. perfringens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits pores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPI</li> </ul>	
Leucotoxines Hémolysine  α hémolysine (HLY) Entérohaemolysine  Hémolysine Leucotoxines Leucotoxines	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>  <i>E. coli</i>  <i>Morganella morganii</i> <i>Mannheimia haemolytica</i> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microdomaines de la membrane plasmique</li> </ul>	

<p>Toxine α Toxine β Toxine γ Toxine α Toxine β Hémolysine Phospholipase C Cytolysine  Toxine létale Hémolysine Phospholipases A<sub>2</sub></p>	<p><i>C. perfringens</i> <i>C. Novyi</i>  <i>C. sordelli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Listeria</i> <i>Vibrio damsela</i>  <i>Corynebacterium</i> <i>Rickettsia</i> <i>Helicobacteur pylori</i></p>	<p>2- Phospholipases • phospholipases C           • Phospholipases D  • Phospholipases A</p>	<p>• Phospholipides membranaires : Sphingomyéline (Sph) Phosphatidycholine (pc) Sph, PC, PI, PE PC, PE Sph, PC Sph Sph, PC, PE Sph PC, PE  PC Sph PC</p>	<p>Génération de second message Perturbation du métabolisme cellulaire Réponse proinflammatoire           Production de second messenger (AMPc, IP3...)</p>
<p>Les toxines thermostables: STa STh STp ETEC</p>	<p><i>E. coli</i></p>	<p>3- Activation de la guanylate cyclase</p>	<p>Récepteur de la Guanylate cyclase</p>	<p>Transformation de GTP en GMP Sécrétion d'eau et d'électrolytes (Cl<sup>-</sup> H<sub>2</sub>O).</p>
<p>Entérotoxine A Entérotoxine B Entérotoxine C Entérotoxine D Entérotoxine E TSST1 Exotoxine A Exotoxine B Exotoxine C</p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i>       <i>Strephococcus pyogenes</i></p>	<p>4- superantigène</p>	<p>TCR et CMH-II</p>	<p>Intoxications alimentaires Vomissement, nausée, fièvre.</p>
<p>Entérotoxine (fragilysine) Collagénases K- toxine</p>	<p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>C. histolyticum</i> <i>C. perfringens</i></p>	<p>5- Protéases</p>	<p>Les protéines de la matrice extracellulaire : Cadhérine E Collagène, gélatine Collagène</p>	<p>Réorganisation du cytosquelette d'actine.</p>

## **II-2-1- Toxines A<sub>1</sub>B<sub>1</sub> ou monomériques**

C'est l'organisation la plus simple, les domaines fonctionnels sont disposés sur une même chaîne protéique, mais ils sont distinctivement individualisés dans la structure tertiaire de la protéine. Le domaine T est inclus dans le domaine B comme la toxine diphtérique (Chenal et *al.*, 2002) (Fig. 1a).

## **II-2-2- Toxines A<sub>1</sub>B<sub>5</sub>**

Les toxines A<sub>1</sub>B<sub>5</sub> sont constituées d'un domaine A et de cinq sous unités B organisées en pentamères et reliées de façon non covalente à la sous unité A catalytique qui contient également le domaine de translocation tel que la toxine cholérique (Lencer et Saslowsky, 2005).

## **II-2-3- Toxines binaires ou A<sub>3</sub>B<sub>7</sub>**

Les toxines binaires sont constituées de deux chaînes protéiques indépendantes non reliées ni par des liaisons covalentes ni par des ponts disulfures. Une chaîne porte le domaine B ; l'autre les domaines T et A. Les deux chaînes protéiques ne sont associées que lors de la liaison à la cellule. Le prototype en est la toxine anthracis (Barth et *al.*, 2004) (Fig. 3a).

## **II-2-4- Toxines orphelines**

Les toxines orphelines sont des exotoxines qui ne comportent pas de segment B. En absence de ce segment qui sert de liaison et de translocation, le passage du fragment A dans le cytosol de la cellule cible se fait par un mécanisme non élucidé, telle que la toxine EDIN (Epidermal cell Differentiation Inhibitor) et l'exoenzyme C3 (Ménétrety et *al.*, 2004).

# Les mécanismes d'action des exotoxines

Les exotoxines peuvent être classées en fonction de différents critères:

## 1- Selon le tissu ou la cellule qu'elles altèrent:

--> les neurotoxines (toxine botulinique ou tétanique) agissent sur le tissu nerveux,

--> les entérotoxines (toxine cholérique, staphylococcique ...) agissent sur les enterocytes ....

## 2- Selon leur effet biologique:

--> les toxines dermonécrotiques,

--> les toxines oedématogènes (cas d'une toxine de *Bacillus anthracis*)

--> les cytolysines ou hémolysines (quand elles lysent les globules rouges en détruisant leur membrane)

## 3- Selon leur mécanisme d'action au niveau moléculaire:

--> les toxines désorganisant les membranes,

--> les toxines à activité ADP-ribosyltransférase,

--> les métallo-protéases

--> les superantigènes.

## Mécanisme d'action des toxines A-B :

- Liaison au récepteur membranaire.
- Internalisation.
- Translocation (passage du domaine A dans le cytoplasme).
- Activité enzymatique (6 activités)?

*ADP ribosyltransférase*

*Zinc-endopeptidase*

*Glucosyltransférase*

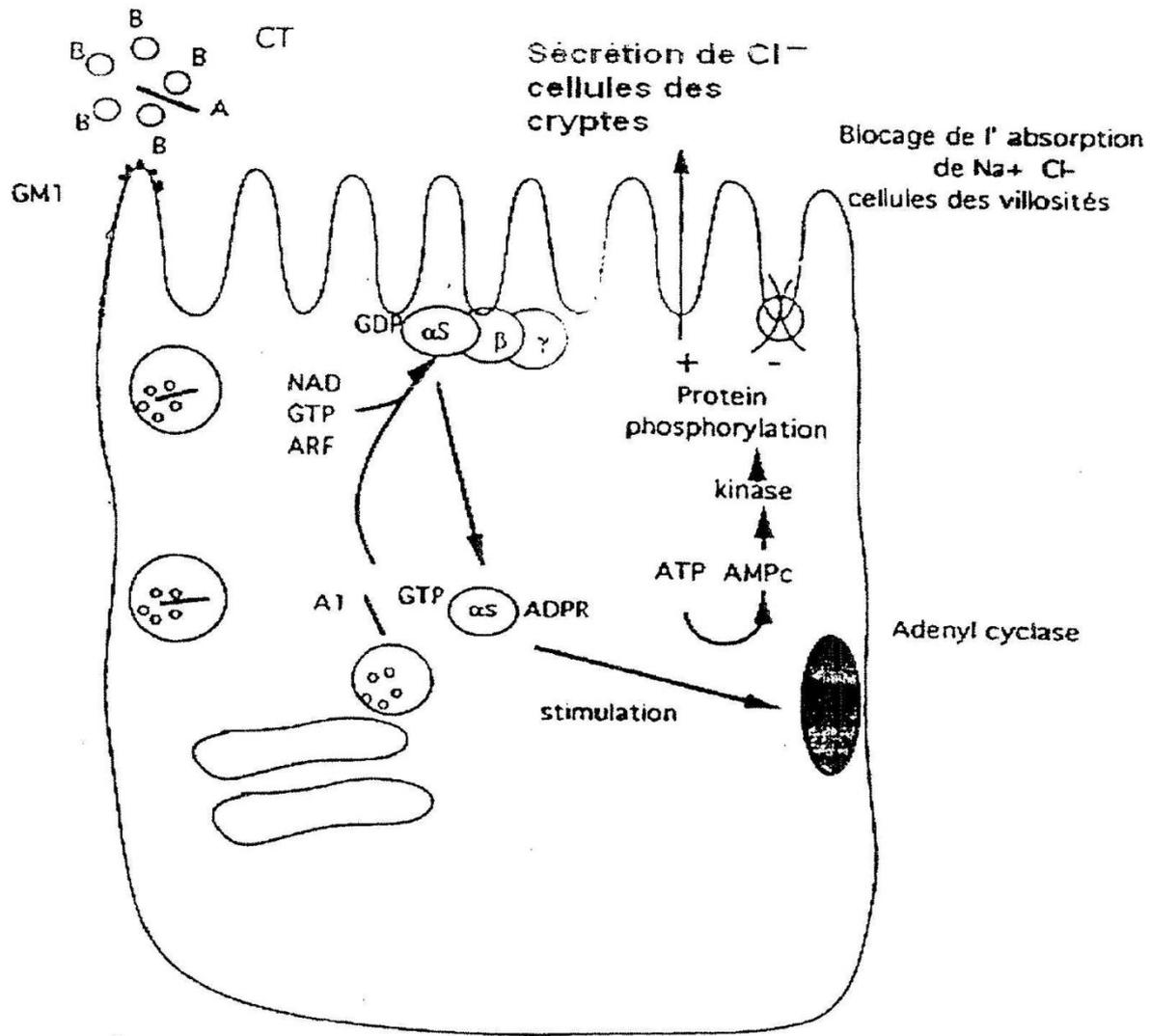
*Adénylate cyclase*

*Déamidase*

*Glycosidase*

Toxines	Sources	Activités	Cibles	Conséquences	
.Toxine diphtérique(DT) .Exotoxine A	<i>C. diphtheriae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1- ADP-ribosyltransférase	Facteur d'élongation 2. (EF2).	Inhibition de la synthèse protéique : mort cellulaire	
.Exo enzyme C3  EDIN	<i>C. botulinum</i> <i>C. limosum</i> <i>B. cereus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>		Protéine Rho	Dépolymérisation des filaments d'actine	
.Toxine cholérique (CT) .Entrettoxines thermolabiles (LT-I, LT-IIa, LT-IIb). .Toxine pertussique	<i>V. cholerae</i> <i>E. coli</i>  <i>B. pertussis</i>		Gsa ] de l'adényl -cyclase Gia	Augmentation anormale de l'AMPc intracellulaire.	
.Toxine VIP(1et 2) .Toxine C2(C2 Iet C2II) .Toxine iota .Toxines Sa et Sb .Toxines CDTa et CDTb	<i>B. cereus</i> <i>C. botulinum</i> <i>C. perfringens</i> <i>C. spiroform</i> <i>C. difficile</i>		Actine monomérique	D'un côté arrêt de la polymérisation de l'actine monomérique et dépolymérisation d'actine de l'autre côté	
.Facteur létal de la toxine anthracis	<i>B. anthracis</i>		2-Zinc-endopeptidase	MAPKK	Inhibition de la voie de transduction du signal
.Neurotoxines botuliques : .BoNT/A .BoNT/B .BoNT/C .BoNT/D .BoNT/E .BoNT/F .BoNT/G .Neurotoxine tétanique TeNT .BoNT/F .BoNT/E	<i>C. botulinum</i>        <i>C. tetani</i>  <i>C. baratii</i> <i>C. butyricum</i>			Les protéines du C <sup>xe</sup> SNARE SNAP25 VAMP Syntaxine, SNAP25 VAMP SNAP25 VAMP VAMP VAMP VAMP SNAP25	Inhibition de la libération des neurotransmetteurs

<ul style="list-style-type: none"> <li>.Toxine A</li> <li>.Toxine B(VIP10463)</li> <li>.Toxine B(1470)</li> <li>.Toxine B(8864)</li> <li>.Toxine B (C34)</li>   <li>.Toxine létale</li> <li>.Toxine hémorragique</li> <li>.Toxine <math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. difficile</i></li> <li><i>C. difficile</i></li> <li><i>C. difficile</i></li> <li><i>C. difficile</i></li> <li><i>C. difficile</i></li>   <li><i>C. sordelli</i></li> <li><i>C. sordelli</i></li> <li><i>C. Novyi</i></li> </ul>	<p>3- UDP-glucosyltransférase</p> <p>→ UDP-N-acétylglucosamine</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rho, Rac, Cdc42</li> <li>Rho, Rac, Cdc42</li> <li>Rac, Cdc42, Ras, Ral, Rap</li> <li>Rac, Cdc42, Ras, Ral, Rap</li> <li>Rho, Rac, Cdc42, Ras, Ral, Rap</li> <li>Rac, Ras, Cdc42</li> <li>Rho, Rac, Cdc42</li> <li>Rho, Rac, Cdc42</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Dépolymérisation du cytosquelette d'actine</li> <li>.Changement morphologie.</li> <li>.Perte de mobilité</li>   <li>Mort cellulaire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>.Adénylate cyclase</li> <li>.Adénylate cyclase</li> <li>.Facteur œdémateux</li> <li>.Exotoxine <math>\gamma</math></li> <li>.Cya A</li> <li>.Cya B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>B. pertussis</i></li> <li><i>Yersinia pestis</i></li> <li><i>Bacillus anthracis</i></li> <li><i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	4-Adénylate cyclase	ATP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elévation du taux d'AMPc intracellulaire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>.Les toxines dermonécrotique</li> <li>.CNF1</li> <li>.CNF2</li> <li>.DNT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>E. coli</i></li> <li><i>E. coli</i></li> <li><i>B. pertussis</i></li> </ul>	5- Déamidase	Protéine Rho	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépolymérisation des filaments d'actine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>.Toxine shiga (ST)</li> <li>.Verotoxine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>S. dysenteriae</i></li> <li><i>E. coli</i></li> </ul>	6- Dépurinase ou ARN-glycosidase	ARN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la synthèse protéique</li> </ul>

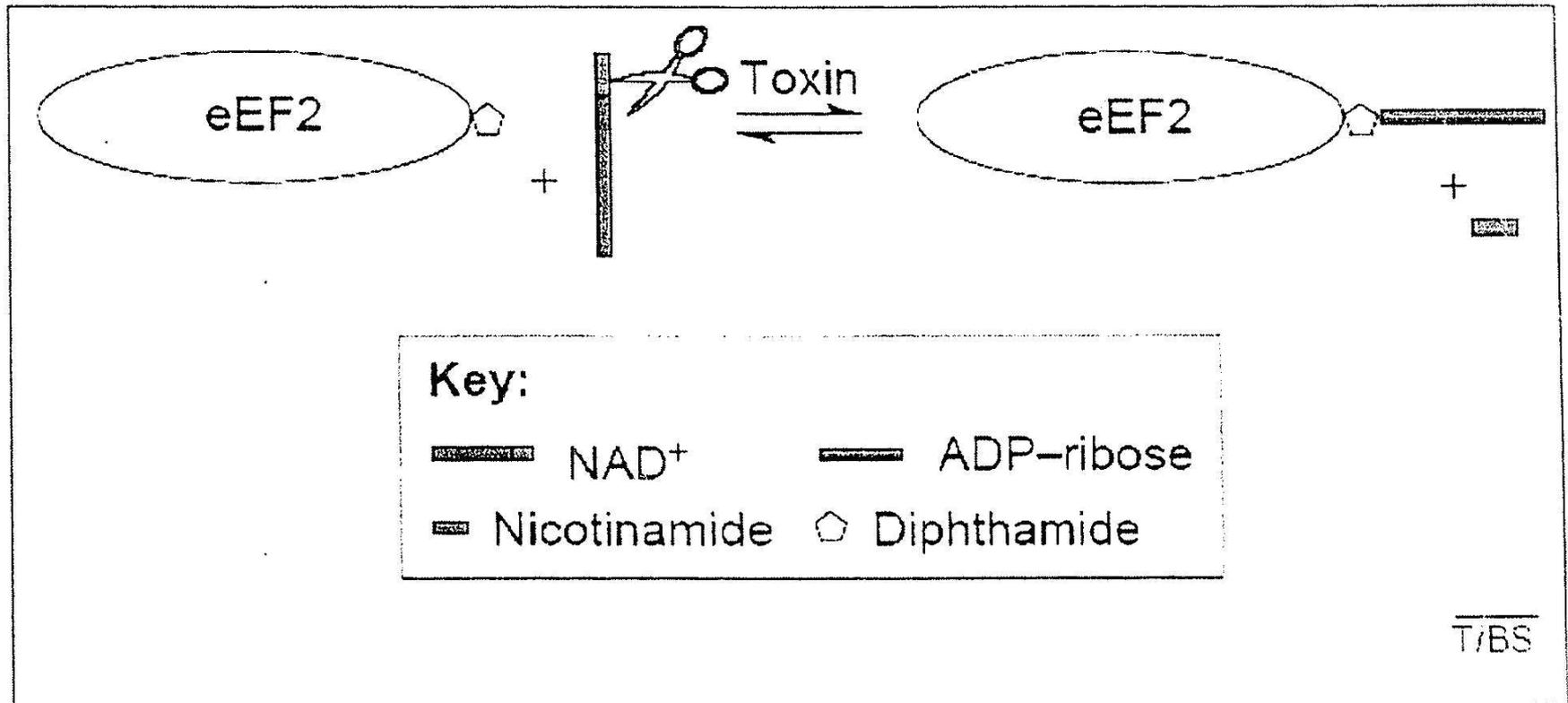


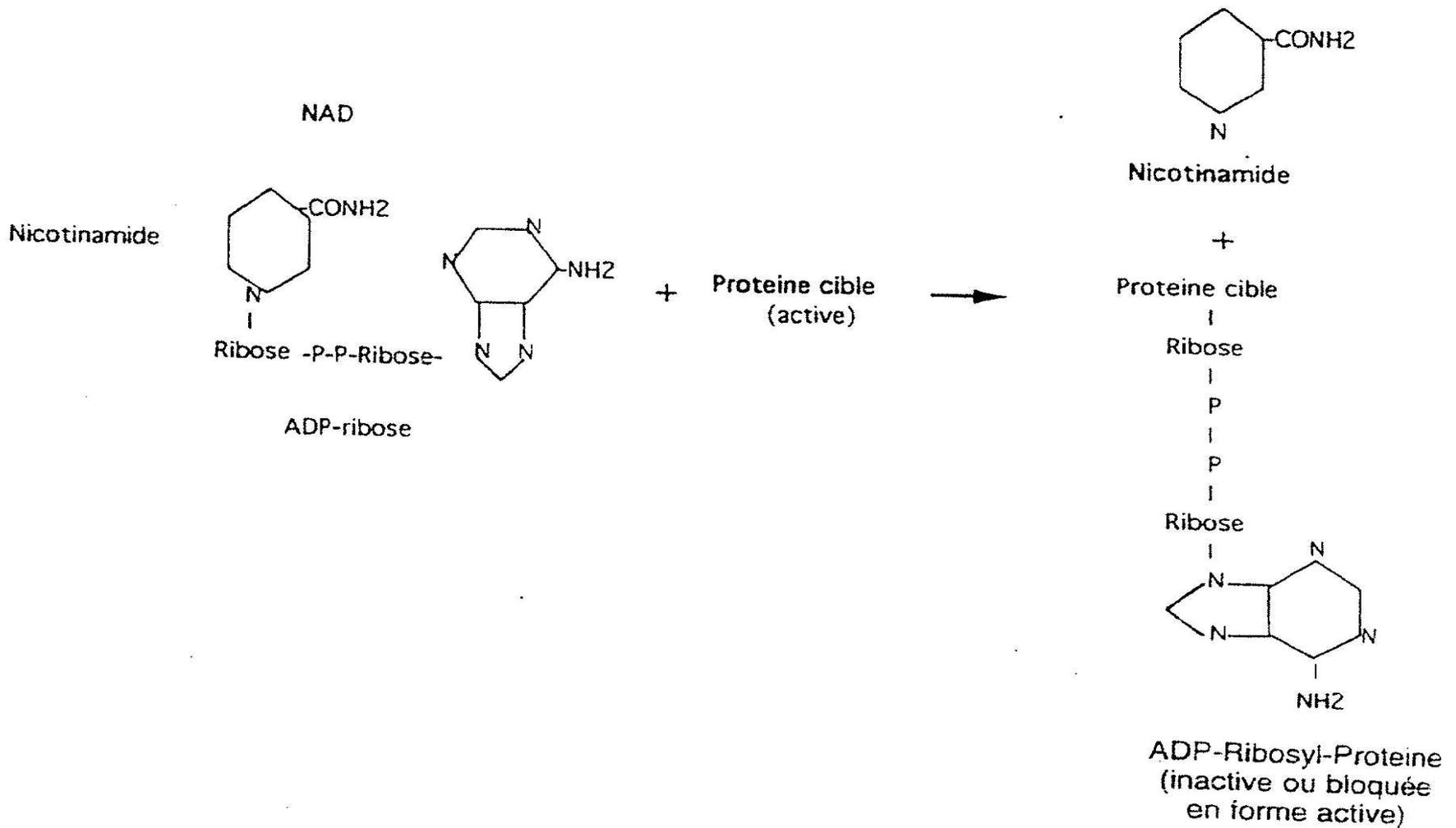
**Mécanisme d'action de la toxine cholérique (CT)**

la sous unité  $G_{s\alpha}$  fixe une molécule de GTP et se libère des sous unités  $\beta$  et  $\gamma$ , et active l'adényl-cyclase qui est localisée à la face interne de la membrane. Cette sous unité possède une activité GTPase qui hydrolyse la molécule de GTP en GDP, et la forme  $G_{s\alpha}$ -GDP inactive se réassocie aux sous unités  $\beta$  et  $\gamma$ . Ainsi, le système revient à son point de départ jusqu'à une nouvelle stimulation hormonale. La  $G_{s\alpha}$  ADP-ribosylée par la toxine cholérique est bloquée sous forme GTP et active en permanence l'adényl-cyclase. Cette enzyme transforme l'ATP en AMPc qui est un puissant second messenger dans la cellule et intervient sur des réactions en cascade de kinases ayant pour résultat une sécrétion active de  $Cl^-$  par les cellules des cryptes intestinales et une inhibition de l'absorption de  $Cl^-$  et  $Na^+$  par les cellules des villosités. Ceci se traduit cliniquement par une diarrhée aiguë (Guiso et Bassinet, 2005 ; Lory et al., 2004).

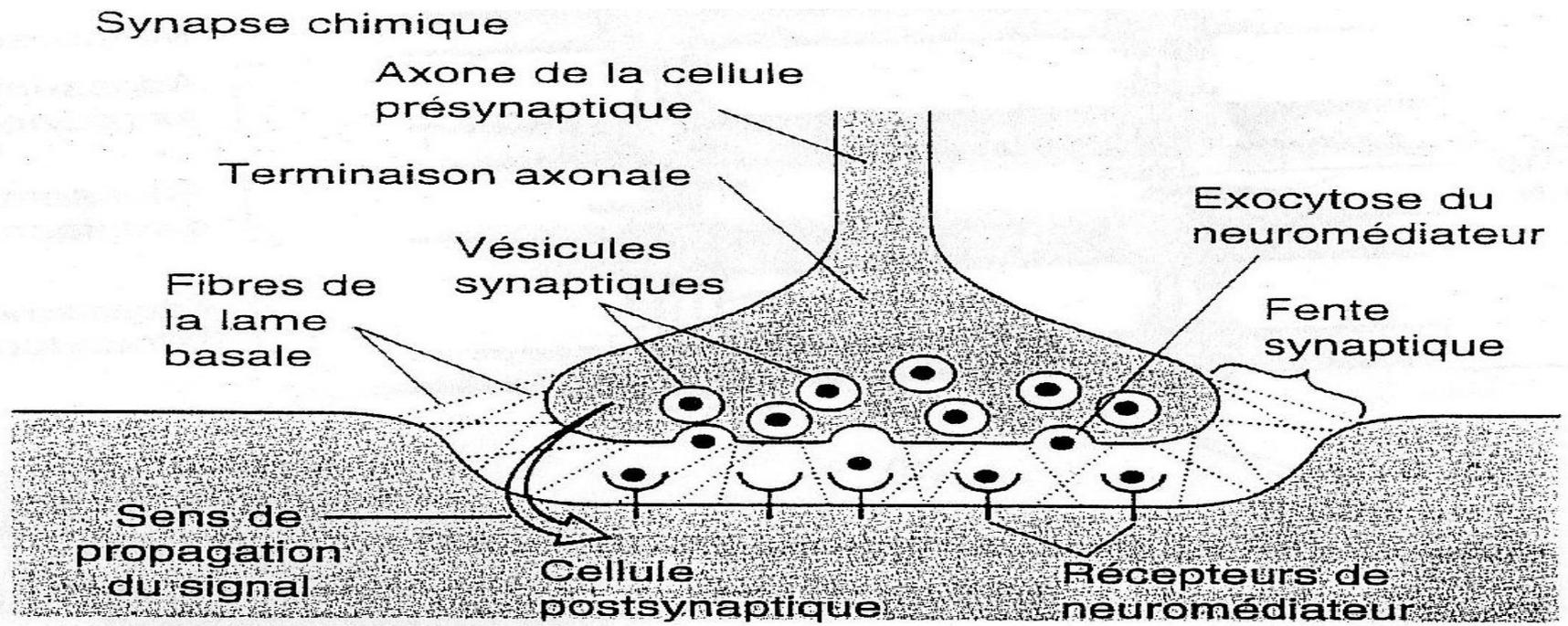
## ✓ ADP-ribosylation du facteur d'élongation

Le facteur d'élongation contient un unique résidu inhabituel le diphtamide qui résulte d'une modification post-traductionnelle de l'histidine 715. Après ADP-ribosylation du diphtamide, EF-2 n'interagit plus avec les ribosomes entraînant ainsi un arrêt de la synthèse protéique et la mort cellulaire (Liu et Leppla, 2003) (**Fig. 18**).





**ADP ribosyltransférase** : transfert de la partie ADP-ribose du NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) sur des protéines.



**Neurotoxines clostridiennes (BoTNs + TeNT) :**  
Inhibiteurs de la neuroexocytose.

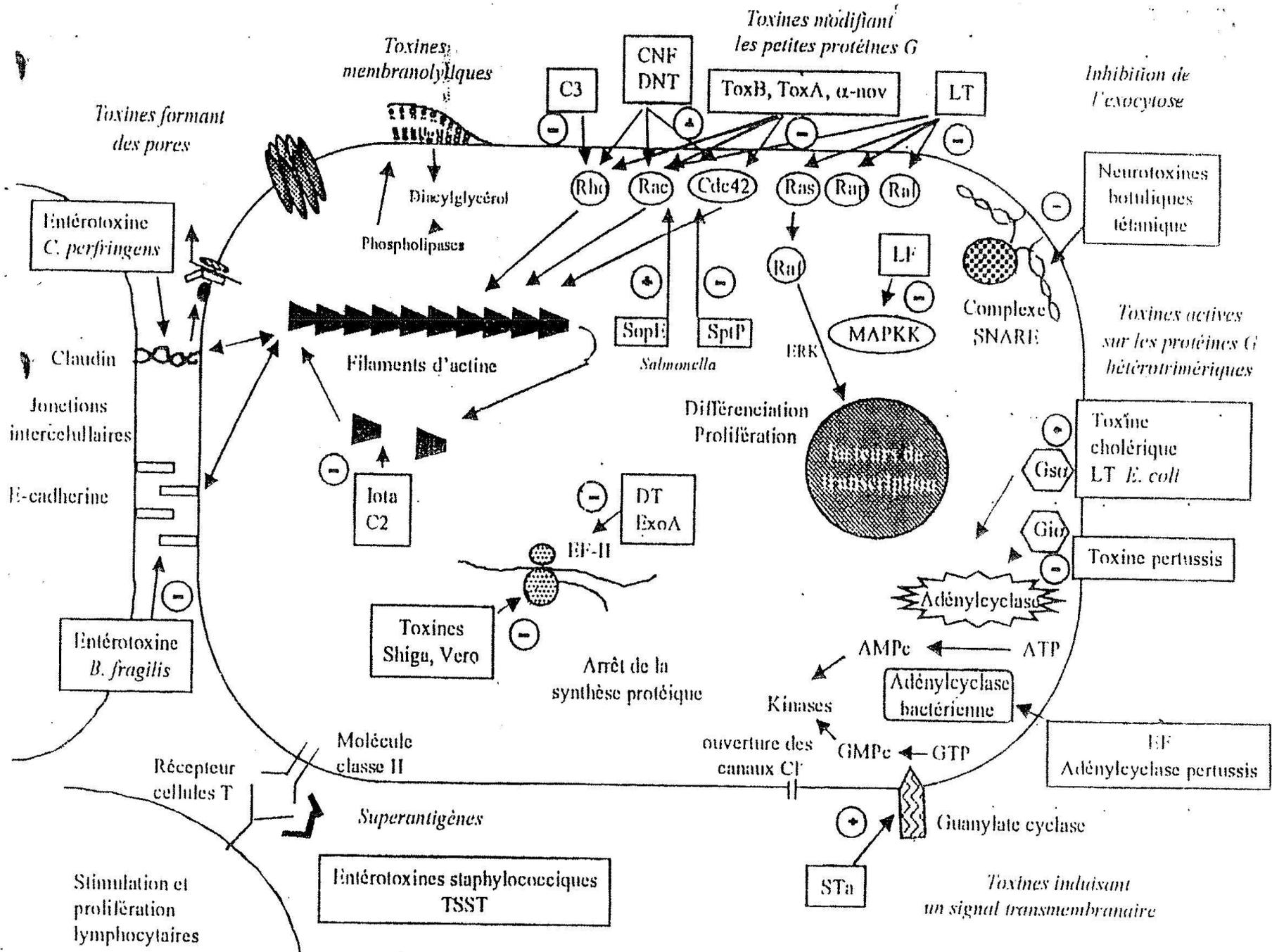
**Neuroexocytose :**  
Sortie du neurotransmetteur dans la fente synaptique.

## *Clostridium tetani*

**Neurotoxine tétanique (TeNT)** : Elle provoque le **tétanos** qui se manifeste par une **paralysie spastique**. Cette dernière est due à l'entrée de cette bactérie dans l'organisme animal.

## *Clostridium botulinum*

**Neurotoxines botuliques (BoNTs)** : botulisme (intoxication alimentaire due à l'existence de cette toxine dans l'aliment consommé) qui se manifeste par une **paralysie flasque**.



La première étape de l'interaction toxine-cellule est la reconnaissance d'un récepteur à la surface cellulaire. Certaines toxines agissent au niveau membranaire par la formation de pores, la modification enzymatique de lipides ou de protéines membranaires et la transduction de signaux. D'autres toxines ont la propriété d'entrer dans les cellules et exercent leurs effets par une modification enzymatique (*ADP-ribosylation, protéolyse, glucoolyse, glucosylation, désamidation*) d'une cible intracellulaire. Les principales altérations cellulaires causées par les toxines comprennent l'inhibition de la synthèse protéique, l'activation du second messenger, l'altération de voies de signalisation, la modification du cytosquelette d'actine, l'inhibition de l'exocytose...