



[A breakthrough in the understanding of neonatal group B streptococcus meningitis]

Asmaa Tazi, Olivier Disson, Samuel Bellais, Abdelouhab Bouaboud, Isabelle Tardieux, Patrick Trieu-Cuot, Marc Lecuit, Claire Poyart

► To cite this version:

Asmaa Tazi, Olivier Disson, Samuel Bellais, Abdelouhab Bouaboud, Isabelle Tardieux, et al.. [A breakthrough in the understanding of neonatal group B streptococcus meningitis]. Médecine/Sciences, 2011, 27 (4), pp.362-364. 10.1051/medsci/2011274010 . pasteur-02923838

HAL Id: pasteur-02923838

<https://pasteur.hal.science/pasteur-02923838>

Submitted on 27 Aug 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Méningite néonatale à streptocoque du groupe B

Identification d'un facteur de virulence essentiel

Asmaa Tazi, Olivier Disson, Samuel Bellais, Abdelouhab Bouaboud, Isabelle Tardieux, Patrick Trieu-Cuot, Marc Lecuit, Claire Poyart

> Le streptocoque du groupe B (SGB, *Streptococcus agalactiae*) est une bactérie capsulée à Gram positif commensale des voies digestives et vaginales retrouvée chez 20 à 30 % des adultes sains. Son intérêt en médecine humaine réside principalement dans le fait que cette bactérie est la première cause d'infections néonatales invasives (septicémies, méningites) et un pathogène d'importance croissante chez l'adulte, en particulier chez le sujet âgé et les individus porteurs de pathologies sous-jacentes [1, 2].

Symptomatologie et épidémiologie des infections néonatales à streptocoque du groupe B

L'infection néonatale à streptocoque du groupe B se manifeste par deux syndromes distincts : un syndrome précoce survenant au cours de la première semaine de vie et un syndrome tardif se déclarant de 7 jours à 3 mois après la naissance [1]. Le syndrome précoce résulte d'une contamination du nouveau-né durant l'accouchement par ingestion et/ou inhalation des sécrétions vaginales maternelles colonisées par le streptocoque du groupe B (Figure 1). La contamination du nouveau-né peut alors aboutir à une translocation bactérienne à travers l'épithélium pulmonaire et à une infection systémique [1]. Le mode de transmission et la physiopathologie du syndrome tardif demeurent en revanche méconnus, bien qu'une transmission mère-enfant soit

également suspectée. Une colonisation intestinale précoce suivie d'une translocation digestive permettant l'accès de la bactérie à la circulation sanguine constitue un scénario hautement probable [3, 4]. Les données épidémiologiques collectées par le Centre national de référence des streptocoques indiquent qu'une proportion importante de syndromes précoces et la majorité des syndromes tardifs sont associés à un sérotype capsulaire particulier de streptocoque du groupe B, le sérotype III [5]. Les souches de sérotype III comprennent un nombre limité de complexes clonaux définis par *multi locus sequence typing* (MLST) [6]. Parmi ceux-ci, le séquence-type (ST) ST-17 est fortement associé aux cas de méningites néonatales et a donc été désigné « hypervirulent » [6]. Ce qualificatif qui repose sur des données d'épidémiologie moléculaire n'avait jusqu'à présent jamais été validé par des approches expérimentales. Le clone ST-17 est également très majoritairement responsable des cas de syndrome tardif. C'est sur la base de ces données épidémiologiques qui suggèrent que le clone ST-17 possède une virulence accrue dans le contexte néonatal que nous avons recherché des facteurs de virulence spécifiques au clone ST-17 pouvant expliquer son hyperpathogénicité chez les nouveau-nés et son tropisme pour le système nerveux central.

A. Tazi, S. Bellais, A. Bouaboud, I. Tardieux, C. Poyart : INSERM U1016, Institut Cochin ; CNRS (UMR 8104) ; Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Paris, France.

A. Tazi, C. Poyart : APHP, Service de bactériologie, Centre national de référence des streptocoques, Hôpital Cochin, France.

O. Disson, M. Lecuit : Institut Pasteur, Groupe micro-organismes et barrières de l'hôte ; INSERM Avenir U604, Paris, France.

P. Trieu-Cuot, C. Poyart : Institut Pasteur, Unité de biologie des bactéries pathogènes à gram positif, URA CNRS 2172, Paris, France.

M. Lecuit : APHP, Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre d'inféctiologie Necker-Pasteur, Hôpital Necker-Enfants malades ; Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Paris, France.

claire.poyart@cch.aphp.fr

Identification d'une protéine de surface (HvgA) spécifique des souches hypervirulentes ST-17

Le clone ST-17 exprime-t-il des molécules exposées à la surface bactérienne pouvant justifier de capacités accrues d'adhésion et d'invasion cellulaires ? Par analyse comparative des génomes séquencés de streptocoques du groupe B, nous avons identifié des variants alléliques d'une protéine de surface [7, 8]. L'un de ces variants, BibA, avait été précédemment étudié et sa contribution à l'adhésion de streptocoques du groupe B aux cellules épithéliales avait été montrée [9]. L'autre variant, strictement spécifique des souches ST-17 [7, 8], a été désigné HvgA (*hypervirulent group B streptococcus adhesin*) et nous avons exploré son rôle dans l'infection néonatale au streptocoque du groupe B en combinant des approches *in vitro* et *in vivo* [10].

HvgA : un déterminant essentiel de l'adhésion du clone ST-17 aux cellules épithéliales et endothéliales

L'adhésion aux cellules épithéliales pulmonaires d'une souche de streptocoque ST-17 exprimant HvgA est similaire à celle d'une souche de streptocoque du groupe B d'un autre clone exprimant BibA. En

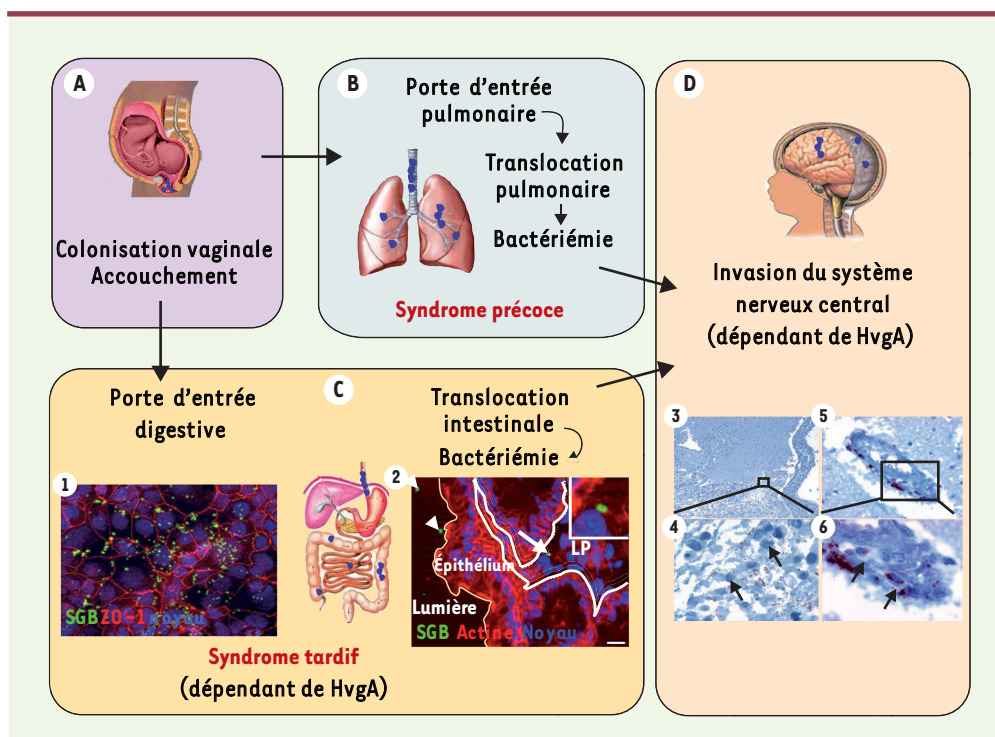


Figure 1. Scénario physiopathologique de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. A. Le nouveau-né se contamine lors de l'accouchement par inhalation et ingestion des sécrétions vaginales et du liquide amniotique contaminés de la mère. B. Le syndrome précoce (au cours de la première semaine de vie) résulte d'une infection pulmonaire qui peut aboutir à une bactériémie et donc secondairement à une invasion du système nerveux central. C. Le syndrome tardif (de 7 à 89 jours) est probablement dû à une colonisation intestinale précoce qui dépend de l'adhésine HvgA, suivie d'une translo-

cation digestive, et secondairement d'une bactériémie avec invasion possible du système nerveux central. Les deux encadrés (1 et 2) illustrent la localisation digestive des streptocoques du groupe B (clone ST-17) *in vitro* (1) sur des cellules intestinales Caco2 et *in vivo* (2) sur des coupes de côlon de souris infectées par voie orale avec du streptocoque du groupe B. LP : lamina propria. Pointes de flèches : bactéries intraluminales. Flèche : bactéries dans la lamina propria. D. L'invasion du système nerveux central par les bactéries circulantes (quel que soit le mode de contamination initial) est favorisée par l'adhésine HvgA. Les 4 images illustrent l'analyse immuno-histopathologique du système nerveux central d'un nouveau né décédé d'un syndrome tardif avec méningite. Les méninges (3, 4) et les micro-vaisseaux cérébraux (5, 6) sont envahis de streptocoques du groupe B révélés à l'aide d'un anticorps polyclonal spécifique de SGB (flèches).

revanche, la souche ST-17 adhère de façon significativement plus importante aux cellules épithéliales intestinales, aux cellules endothéliales de capillaires cérébraux et aux cellules épithéliales des plexus choroïdes constituant la barrière hématoencéphalique. Nous avons montré plus généralement que les souches cliniques hypervirulentes ST-17 adhèrent 2 à 10 fois mieux aux cellules épithéliales intestinales et aux cellules endothéliales de capillaires cérébraux que des souches cliniques non ST-17. Ces données suggèrent que les bactéries exprimant HvgA possèdent de meilleures capacités d'adhésion aux cellules des barrières intestinale et hématoencéphalique. Afin de confirmer cette hypothèse et de déterminer la contribution de HvgA dans la virulence du streptocoque ST-17, un mutant de streptocoque du groupe B ST-17 dans lequel le gène codant pour HvgA est inac-

tivé ($\Delta hvgA$) a été construit. Les capacités d'adhésion de ce mutant à toutes les cellules testées sont fortement réduites par rapport à celles de la souche sauvage ST-17. De plus, l'expression de HvgA dans une espèce relativement proche phylogénétiquement, mais non pathogène et non adhérente (*Lactococcus lactis*), confère à celle-ci des capacités d'adhésion aux cellules épithéliales intestinales et aux cellules endothéliales de capillaires cérébraux. Ces données *in vitro* établissent indiscutablement que l'expression de HvgA par les streptocoques du groupe B leur confère une capacité d'adhésion accrue et spécifique.

HvgA : un déterminant essentiel à la colonisation intestinale et au franchissement de la barrière intestinale

L'adhésion importante des streptocoques du groupe B ST-17 aux cellules

épithéliales intestinales et aux cellules endothéliales cérébrales *in vitro* a-t-elle pour effet d'entraîner *in vivo* une meilleure adhésion aux cellules constituant les barrières intestinale et hématoencéphalique, et ceci par une virulence accrue ? Plusieurs modèles murins mimant au mieux l'infection néonatale chez l'homme ont été utilisés pour tester cette hypothèse.

Les capacités de colonisation digestive d'une souche ST-17 et d'une souche non ST-17 ont été comparées après leur inoculation par voie orale à des souris et la quantification des bactéries au niveau fécal. La souche ST-17 colonise plus durablement et plus massivement le tube digestif qu'une souche contrôle non ST-17, et le mutant $\Delta hvgA$ possède des capacités de colonisation altérées par rapport à la souche sauvage. Dans des expériences où on créait une

compétition pour la colonisation chez des animaux infectés par un mélange contenant à parts égales chaque souche, la souche ST-17 supplante totalement la souche non ST-17 et le mutant $\Delta hvgA$ en moins d'une semaine, indiquant que HvgA confère un avantage sélectif à cette étape initiale de l'infection.

Les capacités de franchissement de la barrière intestinale ont également été étudiées. L'infection par une souche ST-17 de souris pré-sevrées entraîne un taux de mortalité très élevé, contrairement à l'infection par la souche mutante $\Delta hvgA$, suggérant que HvgA contribue à la survenue d'une infection systémique. Chez des animaux axéniques infectés par la souche ST-17, des bactéries adhérant aux entérocytes et présentes dans la *lamina propria* ont pu être observées par microscopie confocale (Figure 1B). Ces données démontrent le rôle crucial de HvgA dans la colonisation intestinale et la translocation digestive des streptocoques du groupe B ST-17.

Contribution de HvgA à l'invasion du système nerveux central

La quantité de bactéries dans le cerveau des souris infectées oralement par la souche ST-17 était plus élevée que chez les souris infectées par la souche mutante $\Delta hvgA$, ce qui suggérerait que HvgA pouvait également contribuer à l'invasion du système nerveux central. Afin d'étudier spécifiquement la traversée de la barrière hématoencéphalique, nous avons mis au point un modèle animal dans lequel des souris sont infectées par des injections intraveineuses répétées à 12 heures d'intervalle avec un inoculum bactérien qui n'entraîne pas la

mort rapidement, afin d'éviter une perméabilité non spécifique de la barrière hématoencéphalique liée à un processus inflammatoire massif. Alors que les bactériémies induites par la souche sauvage ST-17 ou par son mutant $\Delta hvgA$ sont similaires 48 heures après la première injection, le mutant $\Delta hvgA$ possède des capacités d'invasion du système nerveux central significativement altérées. Le suivi en temps réel de l'infection par des bactéries bioluminescentes révèle une importante émission de bioluminescence encéphalique des animaux infectés par la souche ST-17, contrairement aux animaux infectés par la souche mutante $\Delta hvgA$. L'analyse histopathologique du système nerveux central des animaux 48 heures après l'inoculation montre chez les animaux infectés par ST-17 une infection massive des plexus choroïdes, des méninges, des microvaisseaux cérébraux et du parenchyme cérébral (Figure 1C), observations similaires aux observations anatomo-histopathologiques observées chez un nouveau-né décédé d'infection néonatale tardive. Ces données *in vivo* démontrent le rôle de HvgA dans l'invasion du système nerveux central par les souches ST-17 et corroborent les données *in vitro*. Ces résultats ont apporté la première explication moléculaire du caractère hypervirulent du clone ST-17 et ont permis de mettre en évidence un déterminant majeur du tropisme neuroméningé du streptocoque du groupe B chez le nouveau-né. La découverte de cette protéine et de son rôle crucial au cours de l'infection pourrait avoir des implications majeures dans la mise au point de nouveaux outils diagnostiques. Cette

protéine pourrait aussi constituer une cible vaccinale pour la prévention des méningites à streptocoque du groupe B. ♦

A breakthrough in the understanding of neonatal group B *Streptococcus meningitis*

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In : Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* : Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 2005 : 1091-1156.
2. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008 ; 299 : 2056-65.
3. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 83-9.
4. Weindling AM, Hawkins JM, Coombes MA, Stringer J. Colonisation of babies and their families by group B streptococci. *Br Med J* 1981 ; 283 : 1503-5.
5. Poyart C, Reglier-Poupet H, Tazi A, et al. Invasive group B streptococcal infections in infants, France. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 1647-9.
6. Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, et al. Multilocus sequence typing system for group B streptococcus. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 2530-6.
7. Brochet M, Couve E, Zouine M, et al. Genomic diversity and evolution within the species *Streptococcus agalactiae*. *Microbes Infect* 2006 ; 8 : 1227-43.
8. Lamy MC, Dramsi S, Billoet A, et al. Rapid detection of the highly virulent group B *Streptococcus* ST-17 clone. *Microbes Infect* 2006 ; 8 : 1714-22.
9. Santi I, Scarselli M, Mariani M, et al. BibA : a novel immunogenic bacterial adhesion contributing to group B *Streptococcus* survival in human blood. *Mol Microbiol* 2007 ; 63 : 754-67.
10. Tazi A, Disson O, Bellais S, et al. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2313-22.



Tarifs d'abonnement m/s - 2011

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 368 dans ce numéro de m/s

