

## David contre Goliath, ou l'ingéniosité du streptocoque

La vancomycine représente actuellement une dernière ligne de défense contre nombre d'infections nosocomiales, en particulier dans les unités de soins intensifs (USI). D'où l'inquiétude devant l'émergence de germes résistants responsables d'infections graves. Cette résistance a d'abord été le fait d'entérocoques, et elle concerne actuellement, dans les USI américaines, 13,6 % des souches isolées, l'OMS signalant une proportion beaucoup plus élevée (52 %) d'*E. faecium* résistants. L'étude des mesures de contrôle susceptibles d'éviter, ou au moins de ralentir, cette extension a fait récemment l'objet d'une analyse mathématique [1] (*m/s* 1999, n° 6/7, p. 888). Se fondant sur le fait que la contamination d'un patient dure tout le temps de son hospitalisation, mais que celle du personnel soignant est transitoire, l'équipe du *Cook County Hospital* de Chicago a montré l'efficacité du lavage des mains, et surtout de la mise en cohortes ou *cohorting*, qui consiste à s'assurer que chaque malade est en contact toujours avec les mêmes membres du personnel soignant. Une documentation récente montre également l'apparition d'une résistance à la vancomycine, actuellement intermédiaire, de souches de staphylocoques, non seulement de staphylocoques résistants à la coagulase, mais aussi de *Staphylococcus aureus* jusqu'ici universellement sensibles à la vancomycine [2]. Cette résistance limitée (la concentration minimale inhibitrice de vancomycine est de 8 µg/ml alors que, dans un état de tolérance, elle est <4 µg/ml, et dans un état de résistance vraie >32 µg/ml) ne semble pas, comme dans le cas des entérocoques, liée à l'acquisition de gènes spécifiques. Les gènes *vanA* ou *vanB* n'ont pas été retrouvés, mais on a constaté l'accumulation sur les

parois cellulaires de composants du *S. aureus*, entraînant une liaison de la vancomycine à ces parois et détournant l'antibiotique de sa cible normale [3].

Le travail le plus intéressant, cependant, parce qu'il explicite le mécanisme en cause, concerne l'évolution de la sensibilité à la vancomycine du *Streptococcus pneumoniae*. La vancomycine représentait un des rares antibiotiques efficaces contre ces infections, mais environ 3 % des souches y sont actuellement tolérantes\* [4, 5]. Ces mutants ont alors une facilité accrue à se lier à l'ADN, entraînant l'apparition de nouvelles souches de plus en plus difficiles à traiter. L'hypothèse de départ est que la tolérance à un antibiotique diffère de la résistance, qu'elle précéderait. L'activité bactéricide d'un antibiotique résulte de l'arrêt de synthèse des parois cellulaires en réponse à l'activation de gènes spécifiques. Ainsi, la protéine d'autolyse, LytA (autolysine), qui provoque la mort bactérienne, est normalement sous un contrôle négatif puissant, car sa production constitutionnelle a un potentiel suicidaire. Les auteurs ont d'abord recherché, en créant des mutations, lesquelles entraîneraient une réaction d'autolyse en présence de pénicilline. Parmi les mutants contenant une autolysine active, mais ne réagissant pas à la pénicilline, donc tolérants, l'un avait une mutation dans un gène dont le produit pouvait être une histidine-kinase. Il était également tolérant à la vancomycine. Le séquençage a mis en évidence la présence d'un opéron codant pour un système de deux gènes, *VncS* (*Sensor*), qui code pour une kinase/phosphatase, et *VncR* (*Regulator*) qui contrôle l'activation

des gènes d'autolyse. Des expériences de mutagenèse dirigée, créant une perte de fonction de l'un ou l'autre de ces gènes, ont permis de décrypter le fonctionnement du système. Il est contrôlé par deux composants, dont l'un réagit à l'environnement, et y répond en ajustant l'expression des gènes de l'autolyse. La mort bactérienne nécessite la transmission du signal par la kinase *VncS* (*figure 1*). Quand *VncR* est phosphorylée, même par un processus non spécifique, les gènes d'autolyse ne sont pas en activité. L'antibiotique, en activant la fonction phosphatase de *VncS*, déphosphoryle *VncR* et libère le processus d'autolyse. Alors qu'une mutation de *VncR* élimine le processus d'autolyse, une mutation de *VncS*, avec perte de l'activité phosphatase, maintient la répression et empêche l'autolyse, bien que l'autolysine *LytA* soit présente en quantité normale et potentiellement active. C'est donc uniquement la voie de signalisation qui est défaillante. L'évolution de l'état de tolérance vers celui de résistance aux antibiotiques serait liée à la survie de germes créant alors un terrain favorable à l'apparition de mutations supplémentaires conférant la résistance. Cette transformation, qui n'est que progressive dans le cas de la pénicilline, se ferait en une seule étape dans celui de la vancomycine.

La gravité toute particulière des méningites à *S. pneumoniae*, dont la mortalité est de 30 %, est liée au fait que les défenses immunitaires de l'organisme sont limitées dans cette localisation neuroméningée. Un contrôle expérimental l'a vérifié dans un modèle de méningite chez le lapin, puisqu'une souche tolérante persiste chez l'animal malgré un traitement par la vancomycine. Une tolérance a également été retrouvée chez l'homme dans 3 cas sur 116, et il exis-

\* Ni résistantes, ni sensibles.

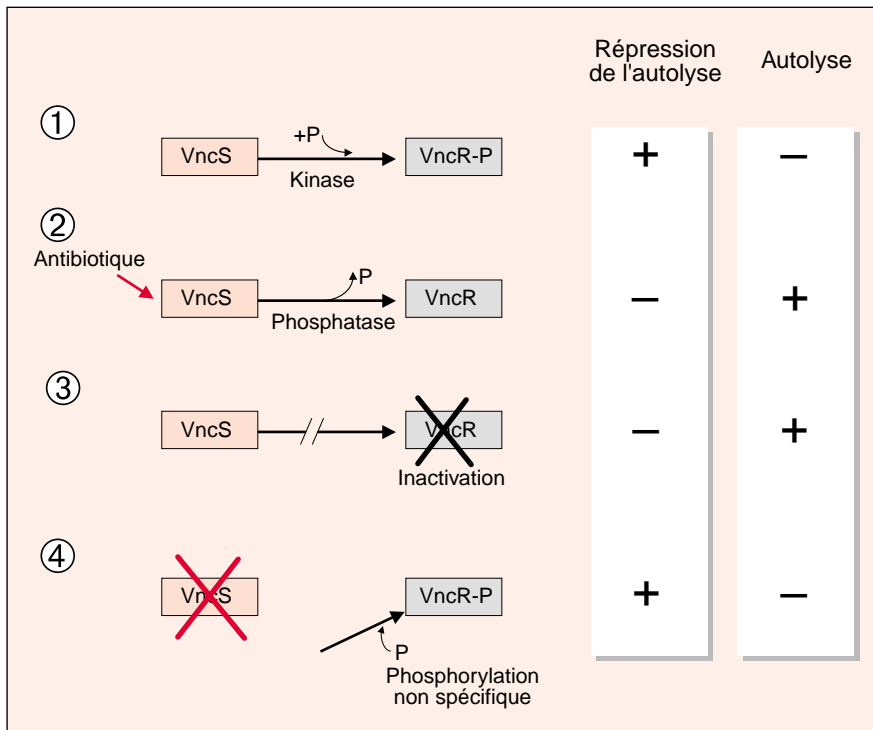


Figure 1. **Modèle de la voie de transmission du signal contrôlant l'autolyse.** Les deux protéines sont codées par le même opéron : l'histidine-kinase/phosphatase *VncS* contrôle le niveau de phosphorylation de la protéine régulatrice *VncR*, et secondairement la répression ou l'activation des gènes commandant l'autolyse. 1. *VncR* est phosphorylée, l'autolyse est réprimée. 2. Le stimulant antibiotique, reconnu par *VncS*, active ses propriétés de phosphatase, *VncR* est déphosphorylée, les gènes d'autolyse sont activés. 3. Une mutation de *VncR* lève la répression de l'autolysine, l'autolyse se fait. 4. Une mutation de *VncS* entraîne la perte de son activité phosphatasique, *VncR* reste phosphorylée, et l'autolyse inhibée.

tait une substitution Alanine → Valine en position 440 de *VncS*. La tolérance n'est pas détectable par les examens de routine. C'est dire l'importance de sa recherche systématique dans tous les cas où l'on suspecte une moindre sensibilité à un traitement par la vancomycine.

1. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6908-13.

2. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.

3. Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 556-7.

4. Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999; 399: 590-3.

5. Gilmore MS, Hoch JA. A vancomycin surprise. *Nature* 1999; 399: 524-6.

### Dominique Labie

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

## BRÈVES

Plusieurs piqûres valent mieux qu'une... médecine/sciences s'est fait l'écho, encore récemment (*m/s* 1999, n°6/7, p. 888) des difficultés auxquelles se heurte la mise au point d'un vaccin antipaludéen. Une étude récente du groupe de Chris Newbold (Oxford, Royaume-Uni) met en évidence, dans le développement de l'immunité antipaludéenne, un paramètre lié à l'environnement plus qu'aux propriétés propres du parasite [1, 2]. Les auteurs ont mené une étude épidémiologique dans quatre sites africains de Gambie et du Kenya, dans lesquels la densité de l'infestation est différente. Le critère de gravité adopté a été le plus simple, la nécessité d'une hospitalisation, les formes cérébrales qui relèvent d'un mécanisme spécifique étant toutefois écartées. On sait que le petit enfant ( $\leq 1$  an) est protégé par les anticorps maternels, et c'est lors du déclin de cette immunité et dans les premières années de la vie que se concentrent les formes graves, alors qu'une immunité contre ces formes sévères est acquise à l'adolescence. Étudiant la cinétique de développement de cette immunité, les auteurs font une constatation *a priori* paradoxale : l'immunité s'installe d'autant plus vite que l'endémicité est plus élevée, c'est-à-dire que les intervalles entre les morsures du moustique sont réduits. Elle peut même s'installer après une ou deux morsures seulement, et réduire de ce fait à presque rien la période de risque entre l'absence de l'immunité maternelle et l'acquisition d'une immunité autonome. Cette constatation pourrait remettre en question les stratégies, telle celle des moustiquaires imprégnées, qui tendent à réduire la fréquence des morsures, et suggère qu'une vaccination contre des antigènes conservés ne serait pas un but inaccessible.

[1. Gupta S, et al. *Nat Med* 1999; 5 : 340-3.]

[2. Druilhe P, Pérignon JL. *Nat Med* 1999; 5 : 272-3.]