

Neisseria meningitidis, une bactérie qu'on apprend à mieux connaître

Les infections dues au méningocoque, méningite ou septicémie, peuvent être graves, mortelles en quelques heures malgré une antibiothérapie qui devrait être efficace. Cette sévérité est liée au potentiel qu'a le méningocoque, saprophyte le plus souvent asymptomatique du naso-pharynx, de traverser la barrière hémato-méningée. Le germe en cause, *Neisseria meningitidis*, est une bactérie Gram-négative, encapsulée, subdivisée en cinq sérogroupes pathogènes majeurs (A, B, C, Y et W135) selon la composition de leurs polysaccharides de capsule. Leur diffusion géographique est différente, le sérotype A, classiquement épidémique, étant responsable de méningites en Afrique subsaharienne, alors que le sérotype B, hyperendémique ou sporadique, sévit en Europe ou en Amérique du Nord. Des vaccins existent contre quatre de ces souches (A, C, Y, et W135). Efficaces chez l'adulte, ils le sont malheureusement peu dans les premières années de la vie, alors que c'est le petit enfant qui est le plus exposé à la maladie. Des vaccins glycoconjugués de seconde génération sont en cours de développement et devraient remédier à cette lacune. En ce qui concerne le sérotype B, aucun vaccin n'existe actuellement car, contrairement aux autres sérogroupes, l'utilisation d'un polysaccharide de capsule comme antigène n'est pas possible. Le polysaccharide de MenB a en effet une structure identique à celle d'un carbohydrate [l'acide (2 → 8) N-acétyl neuraminique, ou acide polysialique] exprimé à l'état normal chez l'homme. Il est donc peu immunogène, et susceptible de provoquer le développement d'auto-anticorps. Une approche alternative consistant

à utiliser les protéines exposées en surface des vésicules membranaires est limitée par leur extrême variabilité, et les anticorps produits ne reconnaissant que la souche homologue.

La séquence complète du génome de la souche MC58 du sérotype B, obtenue par un travail multicentrique coordonné par *The Institute for Genomic Research* (TIGR) à Rockville, MD, USA, permet de mieux appréhender les mécanismes pathogènes de cette bactérie et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques et vaccinales [1]. Parallèlement au séquençage du génome, les mêmes équipes, mais coordonnées par la société Chiron (Sienne, Italie), ont exploité les données obtenues afin d'identifier des protéines de surface utilisables comme antigènes vaccinaux [2]. Les auteurs ont identifié, amplifié, puis cloné dans *E. coli* 570 cadres de lecture. Parmi ceux-ci, 350 ont permis l'expression de protéines recombinantes utilisées pour immuniser des souris. Les sérums immuns ainsi obtenus ont été analysés d'une part par ELISA et tri cellulaire afin de détecter les protéines présentes à la surface d'un lot de souches invasives MenB, susceptible de refléter leur diversité, et d'autre part en étudiant leur pouvoir bactéricide. Parmi les 85 protéines fortement positives dans un des tests, sept ont été retenues comme plus représentatives car positives pour les trois tests. Les auteurs confirment que ces protéines sont exposées à la surface externe des bactéries et accessibles aux anticorps. Cependant, leur potentiel vaccinal dépendant de leur capacité à conférer une immunité contre différentes souches de MenB, et non pas seulement contre la souche homologue, il était essentiel d'apprécier leur conservation. Les

auteurs ont donc construit un arbre phylogénétique à partir de 107 souches différentes afin de sélectionner 22 souches représentatives de la diversité des MenB, auxquelles ils ont ajouté des souches d'autres sérogroupes pathogènes ainsi que des souches de *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria cinerea* et *Neisseria lactamica*, ces deux dernières étant non pathogènes. Les sept gènes retenus ont été retrouvés dans toutes les souches de *N. meningitidis*, dans la plupart de celles de *N. gonorrhoeae*, mais pas dans les souches uniquement saprophytes. Pour cinq d'entre eux, la séquence des protéines était identique (99 %) dans les différentes souches de *N. meningitidis*, et très proche (96-99 %) de celles de *N. gonorrhoeae*. Ces résultats suggèrent que ces cinq antigènes pourraient conférer une immunité contre la plupart des souches de MenB, ce que semble confirmer l'activité bactéricide des sérums immuns contre des souches hétérologues de MenB. L'étude du dendrogramme montre que ces séquences, candidates à une utilisation vaccinale, sont très voisines et conservées au cours de l'évolution, évoquant ce qu'on observe chez les gènes dits de ménage. Elles sont malheureusement peu abondantes et sans doute peu immunogènes pendant l'infection, subissant une pression de sélection faible.

Une question essentielle reste sans réponse : comment *N. meningitidis*, bactérie totalement inoffensive quand elle colonise le naso-pharynx, passe-t-elle dans le courant sanguin, puis dans les méninges (avec production de cytokines et réaction inflammatoire) ? On a incriminé, comme facteurs de virulence et d'interaction avec les cellules de l'hôte, les revêtements polysaccharidiques, variables

selon les sérogroupes [3], mais ces facteurs sont retrouvés dans d'autres bactéries, faisant présumer qu'il existe d'autres causes à la virulence de *N. meningitidis* [4]. Il est fort probable que ce soient les régions conservées du génome des méningocoques qui codent pour ces facteurs de virulence, et les protéines antigéniques évoquées ci-dessus pourraient donc être de bons candidats. La comparaison des génomes de différentes bactéries, pathogènes ou non, permettra sans doute d'expliquer certains aspects de leur pathogénicité. Ainsi, 9 % seulement des séquences du génome de la souche MC58 du séro groupe B, sont absents du génome des bactéries du séro groupe A : ces séquences pourraient expliquer leur diffusion dans différentes populations humaines. La

comparaison peut être étendue à d'autres espèces de *Neisseria*, *N. gonorrhoeae*, responsable d'infections de la muqueuse uro-génitale, ou *N. lactamica*, non pathogène [5]. Des hybridations soustractives ont ainsi montré la présence de régions chromosomiques communes seulement aux espèces pathogènes, ces régions pourraient être impliquées par exemple dans la colonisation des muqueuses et l'interaction avec l'hôte. Les régions chromosomiques retrouvées uniquement chez *N. meningitidis* pourraient, quant à elles, jouer un rôle dans certains aspects spécifiques des infections à méningocoques. Nul doute que l'apport de la génomique bactérienne sera déterminant pour la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques ou préventives contre ces infections bactériennes.

1. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, *et al.* Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000; 287: 1809-15.
2. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, *et al.* Identification of vaccine candidates against Meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000; 287: 1816-20.
3. Nassif X, Pujol C, Morand P, Eugène E. Interactions of pathogenic *Neisseria* with host cells; is it possible to assemble the puzzle? *Mol Microbiol* 1999; 32: 1124-32.
4. Nassif X. A furtive pathogen revealed. *Science* 2000; 287: 1767-8.
5. Perrin A, Nassif X, Tinsley C. Identification of regions of the chromosome of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* which are specific to the pathogenic *Neisseria* species. *Infect Immunol* 1999; 67: 6119-29.

Dominique Labie

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



e.

Prix : 285 FF
290 pages
ISBN : 2-84254-041-7
editorial@edk.fr