

## La ruse du méningocoque

Mathieu Coureuil, Xavier Nassif

> Parmi les hôtes invisibles du corps humain vivent certains des plus terrifiants pathogènes. S'il faut prendre garde à ses ennemis, il faut aussi se méfier de ses amis. Ainsi, *Neisseria meningitidis*, une bactérie commensale qui a élu domicile sur la muqueuse nasopharyngée peut s'avérer être un pathogène mortel. *N. meningitidis* est portée de façon asymptomatique par 3 à 10 % de la population [1] et se transmet d'une personne à une autre par contact direct ou par voie aérienne (gouttelette). Par un mécanisme encore mal connu cette bactérie peut passer dans la circulation sanguine puis franchir la barrière hématoencéphalique (BHE), proliférer dans le liquide céphalorachidien et causer une méningite cérébrospinale. Sa prévalence est de 1 à 25/100 000 habitants selon les pays.

### Le système immunitaire ne l'avait pas vu venir

Par quel moyen le système immunitaire fait-il le tri entre le commensal inoffensif et le pathogène ? Le système immunitaire reconnaît des groupes de signaux et y répond spécifiquement [2]. Schématiquement, un pathogène va détourner la machinerie cellulaire à son avantage. Il va utiliser des stratégies définies pour infecter la cellule, s'y répliquer puis se propager. Ces stratégies sont détectées par la cellule hôte et aboutissent à un seul signal cellulaire « intégré ». Ce signal est reconnu par le système immunitaire qui apporte alors une réponse spécifique et opportune. Or le méningocoque a développé plusieurs stratégies pour bernier le système immunitaire et se faire passer pour un authentique commensal. Ainsi, il peut prospérer au niveau de sa niche écologique.

Premier atout, le méningocoque ne pénètre et ne prolifère que peu efficacement à l'intérieur des cellules. Il ne possède pas non plus de système de sécrétion de type III ou IV comme *Shigella* ou *Helicobacter pylori*, il n'est donc pas capable d'injecter des protéines à travers la membrane plasmique de l'hôte [3, 10]. Ainsi *N. meningitidis* n'active pas les voies de détection intracellulaires.

Second atout, *N. meningitidis* est très bien équipé pour se multiplier dans le milieu extracellulaire. Comme tous les pathogènes dont la multiplication est extracellulaire, il possède des systèmes de captation du fer et peut notamment se procurer le fer séquestré par des protéines de l'hôte comme la lactoferrine [11]. Sa capsule polysaccharidique et sa protéine de liaison au facteur H lui permettent de se protéger contre l'action bactéricide du complément. D'autre part, la nature du polysaccharide des principaux sérogroupes capsulaires est identique à certains motifs de glycosylation des protéines de l'hôte. Cette bactérie possède aussi un génome extrêmement dynamique qui lui permet de présenter des antigènes très variables. Toutes ces caractéristiques font que *N. meningitidis* est à la fois peu visible par la réponse innée intracellulaire et peut mettre en échec la réponse immunitaire adaptative spécifique. Si l'on y associe un extraordinaire tropisme pour la BHE, tous les éléments sont réunis pour créer un grave problème de santé publique.

### Le casse du siècle n'était pas prévu

Des travaux antérieurs ont montré que l'adhérence des bactéries aux microvaisseaux cérébraux humains est quelque peu fortuite. *N. meningitidis* n'adhère

M. Coureuil : Université Paris Descartes, faculté de médecine, Inserm U570, Paris, France.

[mathieu.coureuil@inserm.fr](mailto:mathieu.coureuil@inserm.fr)

X. Nassif : Université Paris Descartes, faculté de médecine, Inserm U570, Paris, France ;

AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, F-75015, France.

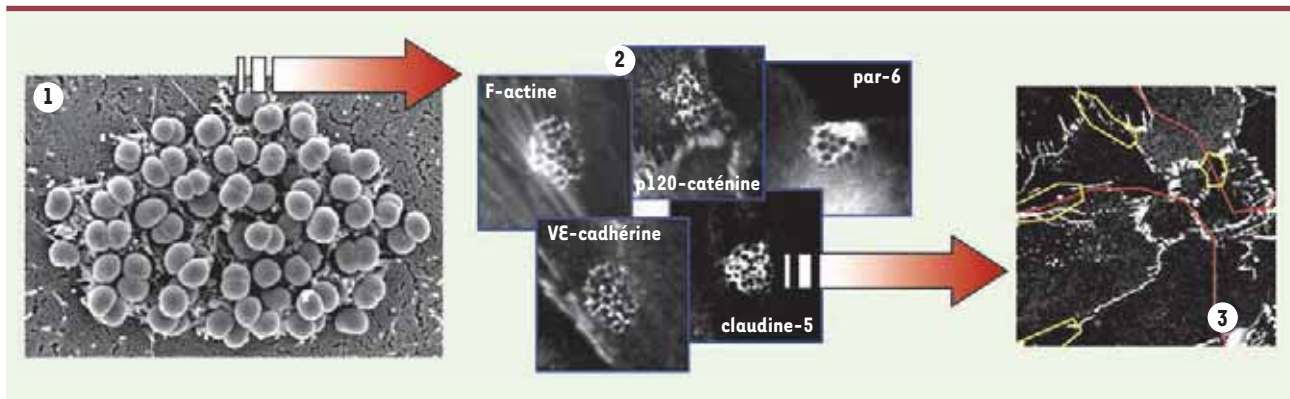
aux cellules endothéliales que dans des conditions de flux très faible, qui prévalent au niveau des microvaisseaux cérébraux [4]. Si on y regarde de plus près, ces conditions d'adhérence sont assez proches des conditions que doit rencontrer *N. meningitidis* au niveau de la muqueuse nasopharyngée. On pourrait même dire que *N. meningitidis* adhère aux cellules de la BHE par défaut. Cette idée prend tout son sens si l'on se souvient que la méningite cérébrospinale ne participe pas à la dissémination de *N. meningitidis* mais cause la mort de l'hôte et de la bactérie. Un authentique « cul-de-sac évolutif » !

Mais sans arme de destruction cellulaire massive et avec pour seul atout de savoir passer inaperçu, comment cette bactérie va-t-elle franchir la BHE ? Et pourquoi ne pas se faire passer pour une autre cellule ?

### Comment franchir une barrière sans affecter l'intégrité cellulaire ?

*N. meningitidis* a trouvé, sûrement par hasard, un moyen d'ouvrir cette barrière si étanche qu'est la BHE. Nous savions déjà qu'elle induit la formation de microvillosités à la surface de la cellule hôte, là où la colonie de bactéries se développe. Ces microvillosités sont enrichies en protéines du cytosquelette ainsi qu'en récepteurs membranaires [5]. Nous avons observé que ces microvillosités sont aussi enrichies en protéines des jonctions adhérentes et serrées comme la VE (*vascular endothelium*)-cadhérine, la p120-caténine, ZO (*zona occludens*)-1 et 2 ou la claudine-5 [6,





**Figure 1.** *N. meningitidis* franchit la BHE en ouvrant les jonctions intercellulaires. *N. meningitidis* croît sous la forme d'une colonie à la surface des cellules endothéliales (1). *N. meningitidis* recrute sous la colonie des protéines du cytosquelette, des récepteurs membranaires ainsi que le complexe de polarité Par3/Par6/PKC $\zeta$  et les protéines des jonctions adhérentes et serrées (VE-cadhérine, p120-caténine et claudine-5) (2). La délocalisation des protéines de jonction aboutit à l'appauvrissement des jonctions existantes puis à l'ouverture localisée des jonctions intercellulaires (les espaces intercellulaires sont entourés en jaune, les zones rouges indiquent la présence d'une colonie bactérienne) (3). (1) Photo acquise par microscopie électronique à balayage d'une colonie de *N. meningitidis* adhérant à une cellule endothéliale (cellules de la veine du cordon ombilical). (2) Immunomarquage observé par microscopie confocale. (3) Immunomarquage basolatéral de la VE-cadhérine dans les cellules hCMEC/D3 infectées pendant quatre heures avec *N. meningitidis*.

12]. Ces protéines sont essentielles à l'étanchéité de l'endothélium cérébral. Nous avons donc fait l'hypothèse que la délocalisation des protéines de jonction pourrait rendre la BHE plus perméable (Figure 1). En effet, grâce à un modèle *in vitro* de cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humain [7], nous avons observé que *N. meningitidis* est capable d'ouvrir l'espace intercellulaire dès quatre heures après l'infection. En observant les similitudes entre les microvillosités induites par *N. meningitidis* et les jonctions cellulaires naissantes nous avons suggéré que *N. meningitidis* induit la formation de nouvelles jonctions au niveau de son site d'adhésion. En somme, tout se passe comme si la colonie bactérienne se faisait passer pour une autre cellule endothéliale.

Mais comment est-ce qu'une bactérie extracellulaire pourrait créer un nouveau domaine jonctionnel ? Nous avons regardé de plus près les bases moléculaires de la formation des jonctions cellulaires, et notamment le complexe de polarité Par3/Par6/PKC $\zeta$  et la GTPase Cdc42. Cette dernière est connue pour

être impliquée dans l'activation de ce complexe [8], mais elle est aussi activée par *N. meningitidis* au niveau des microvillosités observées sous la colonie [9]. Nous avons montré que, en réponse à l'adhérence de la bactérie, les pili de type IV<sup>1</sup> sont impliqués dans l'activation de la GTPase Cdc42 et permettent le recrutement du complexe de polarité. Ce dernier événement entraîne la relocalisation des protéines nécessaires à la formation d'une nouvelle jonction, dont les protéines de jonctions adhérentes et serrées (Figure 1). De plus, nous avons montré que l'inhibition d'un des membres de ce complexe inhibe le recrutement des protéines de jonction sous la colonie bactérienne.

Alors que ce signal d'activation du complexe de polarité est transitoire en conditions normales, le méningocoque l'active de façon continue. Plus la colonie grossit et plus le recrutement de protéines de jonction devient important, au point de déstabiliser les jonc-

<sup>1</sup> Les pili de type IV sont de longs appendices filamenteux qui sont nécessaires à l'adhésion bactérie-cellule, à la motilité et à l'agrégation bactériennes ainsi que pour capter l'ADN exogène.

tions existantes. Nous avons même pu observer que la VE-cadhérine est délocalisée des jonctions intercellulaires existantes jusqu'à un site sous la colonie bactérienne.

La découverte de ce mécanisme original permet de mieux appréhender les bases moléculaires du franchissement de la BHE. Toutefois, nous ne savons toujours pas par quel mécanisme la GTPase Cdc42 est recrutée et activée sous la colonie. Au-delà de son utilité dans le décryptage du tropisme méningé du méningocoque, comprendre comment ouvrir la BHE de façon ciblée apporterait des informations capitales permettant le ciblage de molécules pharmaceutiques dans certaines maladies neurodégénératives. ♦

### The trick of the meningococcus

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

#### RÉFÉRENCES

1. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 144-66.
2. Vance RE, Isberg RR, Portnoy DA. Patterns of pathogenesis: discrimination of pathogenic and



nonpathogenic microbes by the innate immune system. *Cell Host Microbe* 2009 ; 6 : 10-21.

3. Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 418-27.
4. Mairey E, Genovesio A, Donnadieu E, et al. Cerebral microcirculation shear stress levels determine *Neisseria meningitidis* attachment sites along the blood-brain barrier. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1939-50.
5. Doulet N, Donnadieu E, Laran-Chich MP, et al. *Neisseria meningitidis* infection of human endothelial cells

interferes with leukocyte transmigration by preventing the formation of endothelial docking structures. *J Cell Biol* 2006 ; 173 : 627-37.

6. Coureuil M, Mikaty G, Miller F, et al. Meningococcal Type IV Pili Recruit the Polarity Complex to Cross the Brain Endothelium. *Science* 2009 ; 325 : 83-7.
7. Weksler BB, Subileau EA, Perriere N, et al. Blood-brain barrier-specific properties of a human adult brain endothelial cell line. *Faseb J* 2005 ; 19 : 1872-4.
8. Joberty G, Petersen C, Gao L, Macara IG. The cell-polarity protein Par6 links Par3 and atypical protein kinase C to Cdc42. *Nat Cell Biol* 2000 ; 2 : 531-9.

9. Eugene E, Hoffmann I, Pujol C, et al. Microvilli-like structures are associated with the internalization of virulent capsulated *Neisseria meningitidis* into vascular endothelial cells. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 1231-41.
10. Bias N. Together, pili from *Neisseria gonorrhoeae* exert strong forces. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 437-8.
11. Pierce A, Legrand D, Mazurier J. Lactoferrin: a multifunctional protein. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 361-9.
12. Zahraoui A. Tight junctions, a platform regulating cell proliferation and polarity. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 580-5.

## NOUVELLE

### Génétique et évolution de l'homme en Afrique

Alain Froment

Institut de recherche pour le développement (IRD),  
UMR 208, Muséum national d'histoire naturelle (MNHN),  
Musée de l'Homme,  
17, place du Trocadéro, 75016 Paris, France.  
[froment@mnhn.fr](mailto:froment@mnhn.fr)

> L'histoire des hommes modernes est plus ancienne en Afrique qu'ailleurs. On pense, sur la base de datations paléontologiques d'une part, et d'estimations liées à l'horloge moléculaire de l'autre, que notre espèce y est apparue il y a environ 200 000 ans, et en est sortie pour conquérir le reste du monde vers -100 000 ans, comme en témoignent un certain nombre de fossiles situés sur des voies de passage, notamment au Moyen-Orient (grottes du mont Carmel). La durée de cette évolution en Afrique, et les effectifs assez importants des populations qui y ont vécu ont entraîné une différenciation génétique élevée sur ce continent, qui compte actuellement au moins deux mille groupes ethniques définis sur une base linguistique, répartis en quatre grandes familles de langues. Cependant, malgré l'intérêt qu'elle comporte pour l'histoire de l'humanité, ainsi que pour ses multiples applications médicales potentielles, la structure génétique de ces populations, et notamment celle des groupes marginaux, est encore mal connue.

Un programme collaboratif entre l'Université du Maryland, l'Institut de recherche pour le développement (IRD), plusieurs universités africaines et diver-

ses autres institutions a été lancé il y a près de dix ans pour mieux comprendre cette diversité. L'aboutissement de ce travail est décrit en détail dans un récent article du journal *Science* [1] dans lequel il est montré que, sur un échantillon de 2 432 Africains appartenant à 121 populations et 4 groupes de Noirs Américains, 1 327 marqueurs génétiques choisis sur l'ADN nucléaire (848 micosatellites, 476 insertions/délétions et 3 snips) ont été séquencés. La banque de données mondiale du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) a été utilisée comme matériel de comparaison. Il s'agit là de la plus importante étude jamais menée en Afrique, une équipe ayant dirigé la recherche de terrain au Cameroun (A. Froment), l'autre en Tanzanie et au Kenya. Les annexes de l'article donnent, sur une centaine de pages en ligne, de nombreux détails, et fournissent en libre accès les données de séquençage de l'ensemble de l'échantillon.

#### Diversité génétique élevée en Afrique

Les résultats confirment que c'est en Afrique que la diversité génétique humaine est la plus grande, mais aussi qu'elle décroît avec la distance géo-

graphique par rapport à ce continent. Les populations montrant la plus importante diversité génétique sont des petits groupes de chasseurs-cueilleurs étudiés tels que les Pygmées Bakola at Baka du Cameroun, et les San d'Afrique du Sud, ces derniers (les « Bushmen ») montrant aussi le plus grand nombre d'allèles privés. L'analyse place ces groupes dans une position ancestrale par rapport au reste de l'humanité, mais leur petit effectif ainsi que leur isolement longtemps maintenu ont aussi entraîné des phénomènes de dérive génique importants. Les données ont été traitées par analyse en composantes principales à partir des résultats fournis par le logiciel *Structure* [2]. Ce logiciel a montré, sur la base des affinités génétiques, que l'on pouvait répartir l'ensemble de la population humaine dans 14 groupes dont 9 sont africains (les autres sont les Européens, les Indiens, les peuples d'Extrême-Orient, du Pacifique, et les Amérindiens).

#### Correspondance entre structure génétique et différenciation linguistique

Le groupe géographiquement le plus étendu, du Sénégal à l'Afrique du Sud,