

EDIN de *S. aureus* crée des brèches

Luce Landraud, Emmanuel Lemichez

► *Staphylococcus aureus* est une bactérie cocci à Gram positif, aéro-anaérobie facultative parmi les plus courantes en pathologie humaine. Il appartient à la flore saprophyte transitoire cutanéomuqueuse de l'homme. Les infections à *S. aureus* sont très fréquentes et constituent des tableaux spécifiques notamment d'infections cutanéomuqueuses. On retrouve essentiellement des atteintes cutanées à type de folliculites, panaris, abcès cutanés ou surinfections de plaies, et des atteintes respiratoires avec une fréquence particulière chez le sujet bronchiteux chronique, l'enfant atteint de mucoviscidose ou dans le cas des patients en réanimation sous ventilation mécanique. Enfin, on décrit des infections invasives avec passage de la bactérie dans le sang. Les bactériémies à *S. aureus* sont parmi les plus fréquentes. Elles peuvent parfois être suivies d'atteintes organiques localisées constituant des métastases septiques [1]. L'atteinte métastatique la plus classique est l'endocardite [2]. D'autres foyers sont aussi fréquemment retrouvés, notamment des infections osseuses, rénales ou autres abcès profonds. Par exemple, les atteintes rénales à *S. aureus* sont le plus souvent le résultat de métastases septiques avec atteinte du tractus urinaire par voie hématogène. *S. aureus* est donc une bactérie responsable de nombreuses infections, parfois graves, très fréquentes en pathologie communautaire mais aussi nosocomiale, en particulier chez des patients fragilisés et porteurs de voies d'abord cutanées. *S. aureus* représente d'ailleurs le premier germe isolé par sa fréquence, dans les infections hospitalières. Ainsi,

l'infection staphylococcique constitue un problème important de santé publique d'autant qu'il est de plus en plus difficile de la traiter. *S. aureus* est en effet caractérisé par le développement rapide, contrairement aux autres bactéries à Gram positif, de résistances aux différentes molécules antibiotiques, et par la dissémination inquiétante des souches multi-résistantes. On décrit dans l'histoire du traitement des infections à *S. aureus* trois événements essentiels : l'apparition de la résistance croisée à l'ensemble des β -lactamines, la diffusion de ces souches chez les patients ambulatoires présentant des infections communautaires [3], et l'émergence de la première souche résistante aux glycopeptides aux États-Unis en 2002 [4].

Dans un travail récemment publié, nous montrons qu'une souche de *S. aureus*, isolée du sang lors d'un épisode bactériémique associée à une spondylodiscite, produit la formation de larges tunnels ou *macroapertures* (MA) au travers des cellules endothéliales *in vitro* et *ex vivo* [5]. L'ouverture de ces MA dans le tapis cellulaire endothélial rend possible la fixation des bactéries au niveau de la matrice extracellulaire (Figure 1). Ces structures sont provoquées par le facteur EDIN (*epidermal cell differentiation inhibitor*). Ce facteur protéique a été décrit dans

E. Lemichez : Inserm, U627, Toxines Bactériennes dans la relation hôte-pathogènes, UNSA, Faculté de Médecine, 28, avenue de Valombrose, 06107 Nice, Cedex 2, France.

L. Landraud : Inserm, U627, Toxines Bactériennes dans la relation hôte-pathogènes, UNSA, Faculté de Médecine, 28, avenue de Valombrose, 06107 Nice, Cedex 2, France. Laboratoire de Bactériologie, Hôpital de l'Archet II, Nice, France.

lemichez@unice.fr

7,8 % des souches de *S. aureus* responsables d'infections, mais son rôle dans la virulence bactérienne reste encore mal connu [6]. En revanche, son mode d'action moléculaire est bien décrit. EDIN appartient à la famille des exoenzymes de la famille C3 de *Clostridium botulinum* [7, 8]. Ces exoenzymes inactivent la protéine cellulaire RhoA par ADP-ribosylation. RhoA est un membre de la famille des protéines GTPases Rho, régulateurs centraux de l'organisation et de la dynamique du cytosquelette d'actine. En effet, la protéine RhoA est un activateur de la Rho kinase. Cette kinase induit de façon directe et indirecte la phosphorylation et l'activation de la sous-unité régulatrice de la chaîne légère de la myosine. Cela entraîne la formation de câbles d'actine

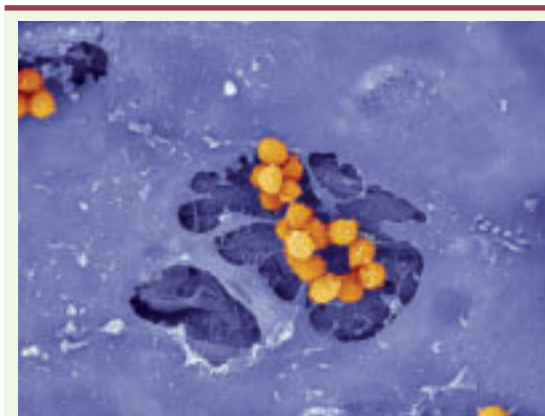


Figure 1. L'infection de l'endothélium, *ex vivo*, par une souche de *S. aureus* productrice d'EDIN induit la formation de larges tunnels, ou macroapertures, au travers des cellules endothéliales. Cela offre aux bactéries un accès direct aux fibres de la matrice extracellulaire (image prise en microscopie électronique à balayage).



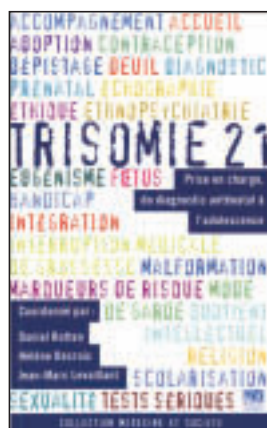
et leurs contractions. L'inhibition ou la déplétion de RhoA après ADP-ribosylation par le facteur EDIN conduit à une dissolution des câbles d'actine et à l'induction des *macroapertures* notamment dans les cellules endothéliales [5]. L'ouverture de MA dans les cellules peut aussi être induite par des agents chimiques déstabilisateurs des câbles d'actine, par inhibition de la Rho kinase, ou encore à la suite de la déplétion de RhoA par interférence par l'ARN. L'analyse de ces structures par vidéomicroscopie a permis d'établir qu'*in vitro* l'ouverture de ces tunnels intracellulaires est transitoire. L'actine filamentaire est recrutée en périphérie des MA. Il se forme alors un voile membranaire qui progresse jusqu'à fermeture de la structure. Enfin, l'analyse de l'effet de l'EDIN sur des monocouches de cellules endothéliales et dans un modèle animal indique que l'ouverture des MA corrèle avec l'induction par l'EDIN d'une perméabilité vasculaire. L'EDIN est donc un facteur bactérien capable de produire des brèches dans la barrière endothéliale. Cette découverte soulève de nombreuses questions. Existe-il une implication de

ces tunnels intracellulaires dans la régulation physiologique de la perméabilité vasculaire? Une étude indique en effet que l'augmentation de la pression vasculaire conduit à la formation de tunnels dans les cellules endothéliales [9] et que certains événements de diapédèse font intervenir un passage des leucocytes dans les cellules endothéliales [10]. Une autre question est de mieux comprendre le mécanisme moléculaire par lequel se produit l'ouverture des tunnels intracellulaires : élargissement d'un pore préexistant ou fusion des membranes endothéliales apicale et basale? Ce phénomène étant dynamique, quels sont les signaux et le mécanisme par lequel la cellule perçoit la présence de ces *macroapertures* pour induire leur fermeture. Enfin, quelle pourrait être la place de ces structures, et donc du facteur EDIN, dans la virulence des souches de *S. aureus* et dans la gravité des infections. En effet, un tel mécanisme semble pouvoir être impliqué dans le développement des métastases septiques à *S. aureus* en conférant à la bactérie un mode d'invasion des tissus jusqu'ici inconnu. ♦

EDIN of *S. aureus* induces the formation of large transcellular tunnels in endothelial cells and increases vascular permeability

RÉFÉRENCES

1. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339 : 520-32.
2. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22 : 276-86.
3. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 : 87-96.
4. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1342-7.
5. Boyer L, Doye A, Rolando M, et al. Induction of transient macroapertures in endothelial cells through RhoA inhibition by *Staphylococcus aureus* factors. *J Cell Biol* 2006; 173 : 809-19.
6. Czech A, Yamaguchi T, Bader L, et al. Prevalence of Rho-inactivating epidermal cell differentiation inhibitor toxins in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *J Infect Dis* 2001; 184 : 785-88.
7. Aktories K, Wilde C, Vogelsang M. Rho-modifying C3-like ADP-ribosyltransferases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2004; 152 : 1-22.
8. Boquet P, Lemichez E. Bacterial virulence factors targeting Rho GTPases: parasitism or symbiosis? *Trends Cell Biol* 2003; 13 : 238-46.
9. Michel CC, Neal CR. Openings through endothelial cells associated with increased microvascular permeability. *Microcirculation* 1999; 6 : 45-54.
10. Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med* 1998; 187 : 903-15.



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |