



Sébastien Gagneux dans le sas du laboratoire de biosécurité de l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse.

Biologie des systèmes de la tuberculose résistante aux médicaments (TbX)

La super-bactérie insidieuse

La tuberculose est transmise par de minuscules gouttelettes dispersées lors d'accès de toux. En Suisse, cette maladie a pratiquement été oubliée, mais aujourd'hui elle est de retour. Au cours des 60 dernières années, des souches multi-résistantes se sont développées en Asie centrale et en Europe de l'Est et se propagent maintenant. Les chercheurs du projet TbX espèrent les devancer.

A l'échelle mondiale, 1,5 million de personnes meurent chaque année de la tuberculose, causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Neuf millions de nouveaux cas sont comptés annuellement. Mais il ne s'agit pas là du plus grand problème. Trois pour cent des nouvelles infections sont le fait de souches bactériennes ayant développé une multi-résistance, ce qui signifie qu'elles sont devenues insensibles à plusieurs antibiotiques différents. «La maladie engendrée par de telles souches est extrêmement difficile à soigner», explique Sébastien Gagneux, chef de la division travaillant sur la tuberculose à l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse à Bâle.

Chaque année, environ un demi-million de patients dans le monde développent une tuberculose multi-résistante, ce qui préoccupe tant les autorités sanitaires globales que Gagneux. Pour cette raison, lui et son équipe du projet RTD TbX tentent d'élucider les processus biologiques à l'origine de ce développement de résistances.

Les prisons, terrain fertile pour super-bactéries

Pour ce faire, ils travaillent notamment avec le Ministère de la santé de la Géorgie. Dans ce pays, la tuberculose multi-résistante est très fréquente et représente 20 à 30 pour cent de tous les cas. Ce phénomène s'explique, en partie, par la situation historique, dit Gagneux. «La Géorgie faisait partie de l'URSS. Pendant cette période, les prisons étaient pleines et les conditions hygiéniques et

médicales médiocres.» Dans ce milieu, les bactéries de la tuberculose se sont non seulement propagées mais ont également développé des résistances contre certains antibiotiques courants.

Pour que le traitement soit effectif, le patient doit être traité pendant six mois avec quatre antibiotiques différents. L'élimination certaine de toutes les bactéries n'est assurée qu'au bout de cette période. Dans les prisons, il y avait souvent une pénurie d'antibiotiques et la période de traitement était trop courte. Les souches faibles étaient ainsi éliminées, alors que celles plus réfractaires survivaient et étaient dorénavant résistantes au médicament. «Ce sont ce que l'on appelle les super-bactéries», révèle le chercheur.

Après l'effondrement de l'Union soviétique, un grand nombre de détenus a été libéré, et ainsi les souches tuberculeuses résistantes ont été introduites dans la population. La précarité des soins médicaux après la chute de l'URSS a favorisé leur propagation.

La course aux armements en flacons

Les souches géorgiennes sont envoyées au laboratoire de Sébastien Gagneux à Bâle. Il y examine leurs différences génétiques en laissant à chaque fois s'affronter deux souches: il les introduit dans un flacon contenant un milieu de culture et détermine, après un mois de culture, laquelle a pris le dessus. Il compare ensuite les souches à l'échelle moléculaire. Pour ce faire, il détermine à l'aide d'un spectromètre de masse tandem et d'un ordinateur à

haute performance la composition protéique des bactéries. Ce procédé a été développé par le groupe Aebersold à l'EPF Zurich.

Ces données permettent aux scientifiques de tirer des conclusions concernant le mode d'action de divers gènes, puisque ces derniers exercent une influence directe sur la production des protéines. Gagneux explique qu'il est ainsi «possible d'élaborer un modèle tenant compte tant des gènes que du phénotype moléculaire». A l'avenir, ces résultats pourront éventuellement contribuer au développement de nouvelles thérapies. Par exemple par l'inactivation sélective de certains gènes d'une souche responsable de la tuberculose, dans le but d'annuler la résistance à un antibiotique. Pour y parvenir, Gagneux collabore avec un partenaire industriel, BioVersys AG à Bâle (cf. article page 12).

Evolution extrêmement lente

L'agent pathogène de la tuberculose est quelque peu paresseux quant à son évolution. La bactérie de la tuberculose ne se divise qu'une fois toutes les 24 heures, alors que d'autres se divisent une fois par heure. Outre sa lenteur, elle présente un désavantage supplémentaire: elle est dépourvue de plasmides, fragments circulaires d'ADN grâce auxquels les bactéries échangent des informations génétiques entre elles. Ces plasmides codent en particulier pour les résistances contre des antibiotiques.

Sans plasmides, chaque souche bactérienne doit développer ses propres résistances au prix de multiples divisions et de mutations spontanées. En raison de ces conditions défavorables, les bactéries de la tuberculose nécessitent plus de temps pour développer des résistances. Il existe néanmoins des centaines de souches multi-résistantes de l'agent de la tuberculose. «Ce sont précisément ces souches qui nous intéressent, puisqu'elles soulèvent de nombreuses questions importantes», évoque Gagneux.

L'une concerne les coûts du succès reproducteur. Lorsqu'une souche développe une résistance, elle doit en payer les frais; non pas en argent mais au prix d'une réduction du succès reproducteur. «Généralement, les souches résistantes sont, dans une première phase, moins virulentes», reconnaît Gagneux. La bactérie

acquiert donc une immunité face à un antibiotique au prix d'une virulence diminuée. Mais l'évolution ne s'arrête pas là. Après quelques générations, de nombreuses souches compensent ce handicap par d'autres mutations. «Ces souches sont par la suite aussi virulentes qu'avant», avertit Gagneux.

Modèles servant d'aide à la décision thérapeutique

Pour mieux comprendre les mécanismes à la base de ces processus, les données de la spectroscopie de masse sont introduites dans un modèle métabolique. Gagneux résume l'objectif de son équipe: «A l'avenir, nous espérons utiliser ce modèle pour déterminer si une souche donnée de l'agent de la tuberculose est susceptible ou non de se propager.» Suivant le résultat, il sera nécessaire ou non d'isoler le patient; décision importante pour sa qualité de vie et les frais de traitement. «Il sera ainsi possible d'adapter individuellement les stratégies de traitement», explique Gagneux. Les données et modèles pourraient également servir au développement de nouveaux antibiotiques.

Les chercheurs développent en outre un modèle de la répartition géographique de la tuberculose. «Moyennant ce modèle, nous espérons pouvoir prédire où une souche donnée va faire son apparition», révèle Gagneux. Ces informations sont également importantes pour la Suisse, où environ 500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Les trois quarts de ces patients sont des immigrants. Les cas restants sont des personnes établies dans le pays depuis longtemps. Il peut s'agir, par exemple, de grands-parents infectés il y a 50 ans. Selon Gagneux, «la bactérie a la capacité de rester inactive dans le corps pendant des décennies». La maladie peut se déclarer lorsque le système immunitaire est affaibli.

Jusqu'à présent, peu de cas de tuberculose multi-résistante ont été enregistrés en Suisse. «Mais en raison de l'expansion de l'UE vers l'est et de la libre circulation des personnes qui s'ensuit, les germes pourraient facilement être introduits chez nous aussi. Ce n'est qu'une question de temps avant que d'autres cas apparaissent en Suisse.»

TbX en bref

Chef de projet: Prof. Sébastien Gagneux

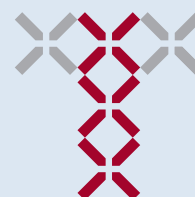
Groupes de recherche:

- Prof. Sébastien Gagneux, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse, Université de Bâle – Biologie des infections, biologie évolutive, épidémiologie moléculaire
- Dr. Xueli Guan, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse – Lipidomique
- Prof. Ruedi Aebersold, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich – Protéomique
- Prof. Uwe Sauer, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich – Métabolomique
- Dr. Christian Beisel, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Génomique
- Prof. Tanja Stadler, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Modélisation phylodynamique
- Jörg Stelling, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Modélisation métabolique

Partenaire industriel: BioVersys AG, Bâle

Budget total (2014–2018): 6,068 millions de CHF, dont 2,999 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



TbX
Systems Biology of
Drug-resistant Tuberculosis
in the Field