

Paris, le 12 juillet 2001

Information presse

Une étape-clé du cycle infectieux de la bactérie responsable de la tuberculose est élucidée chez la souris

Une équipe de chercheurs dirigée par Camille Locht et Franco Menozzi (Unité Inserm 447, à l'Institut Pasteur de Lille) vient de franchir un grand pas dans la compréhension du mécanisme de l'infection par le bacille de Koch, l'agent responsable de la tuberculose. Une protéine située à la surface des bacilles permet à ces germes pathogènes de traverser le poumon pour atteindre d'autres organes où ils peuvent développer une tuberculose extra-pulmonaire. Grâce à cette protéine, les bacilles adhèrent aux pneumocytes¹, ce qui assure vraisemblablement leur dissémination. Ce rôle de transporteur joué par les pneumocytes n'avait jamais été envisagé jusqu'à présent, les scientifiques pensant qu'une autre catégorie de cellules remplissait, seule, cette fonction. Ces résultats publiés aujourd'hui dans la revue *Nature* laissent entrevoir l'espoir de mettre au point un nouveau traitement prophylactique pour combattre une maladie qui continue de tuer 3 millions de personnes chaque année dans le monde.

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse causée par une bactérie : le bacille de Koch, également appelé *Mycobacterium tuberculosis*. Cette bactérie peut toucher différents endroits du corps comme les os, les reins, la rate, le cerveau... Mais les poumons sont ses organes de prédilection. C'est à leur niveau que se déroulent les premières étapes de l'infection, les germes pathogènes pénétrant dans l'organisme par les voies respiratoires.

Lorsqu'une personne infectée tousse, crache, éternue, ou simplement parle, elle projette dans l'air de minuscules gouttelettes contenant les bacilles virulents. Inhalés par les personnes se trouvant à proximité, ces germes pathogènes atteignent ensuite les bronches, se logent dans les alvéoles pulmonaires où ils sont phagocytés par les macrophages, les "éboueurs" du système immunitaire qui constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les particules étrangères. Mais les bacilles de Koch vont résister au traitement que leur font subir les macrophages. Et au lieu d'être digérés, ils les colonisent. Comme ces macrophages infestés de bactéries virulentes peuvent aisément passer dans la circulation sanguine et ainsi gagner d'autres endroits dans l'organisme, on

¹ les pneumocytes sont des cellules épithéliales qui tapissent la paroi des poumons. Elles représentent plus de 90% de l'ensemble des cellules pulmonaires.

les suspecte depuis longtemps d'être les principaux responsables de la survenue de tuberculoses extra-pulmonaires. Le coupable idéal en somme... C'est ce qu'on croyait jusqu'à aujourd'hui. L'équipe de Camille Locht (Unité Inserm 447 - Institut Pasteur de Lille), implantée à l'Institut de biologie de Lille (CNRS), montre qu'il en est tout autrement : c'est vraisemblablement liés à des cellules épithéliales comme les pneumocytes, et non pas véhiculés passivement par les macrophages, que les bacilles traversent le poumon et gagnent les autres organes pour les infecter. C'est la première fois que des chercheurs élucident le mécanisme de dissémination de l'agent pathogène responsable de la tuberculose.

Depuis quelques années, l'équipe de Camille Locht se consacre à l'étude des premières étapes de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. En 1996, elle identifiait une toute nouvelle protéine située à la surface des bacilles de Koch, baptisée HBHA (Heparin-Binding Haemagglutinin Adhésine). Quelques années plus tard, cette même équipe démontrait que la protéine HBHA permet aux bactéries d'adhérer aux cellules épithéliales, notamment aux pneumocytes. Restait à élucider le rôle de cette interaction dans le cycle infectieux des bacilles.

Dans un premier temps, l'équipe de Camille Locht a mis au point des bacilles de Koch d'un genre particulier. Il s'agit de bactéries mutantes, dépourvues de la protéine HBHA. Les chercheurs lillois ont ensuite testé in vitro l'interaction de ces bactéries mutantes avec des macrophages et des pneumocytes. Résultat : elles adhèrent autant aux macrophages que les souches qui possèdent la protéine de surface HBHA. De plus, l'absence de cette protéine n'empêche pas les macrophages de continuer à phagocyter les bacilles.

Avec les pneumocytes, la situation est différente puisque les bactéries mutantes sont trois fois moins nombreuses que les bacilles porteurs de HBHA à se lier aux cellules épithéliales du poumon.

Ainsi, si la protéine HBHA n'est pas requise pour que les bacilles de Koch se lient aux macrophages, elle est en revanche nécessaire pour leur permettre d'adhérer efficacement aux pneumocytes.

Les chercheurs ont ensuite décidé d'étudier les mécanismes de l'infection bactérienne chez la souris. Leur objectif étant de déterminer comment des bactéries dépourvues de la protéine HBHA se comportaient pour passer du poumon vers les autres organes.

Comparées aux souris infectées par des bacilles de Koch normaux, les souris en contact avec les bactéries sans HBHA présentent environ 200 fois moins de germes pathogènes dans leur rate. Deux hypothèses découlent de ce constat : soit ces bactéries sans protéine d'adhésion éprouvent plus de difficultés que les autres à traverser le poumon pour disséminer, soit elles ne sont plus en mesure de bien coloniser la rate des animaux.

Une expérience va permettre aux chercheurs de trancher. Elle a consisté à injecter les bactéries mutantes par voie intraveineuse, c'est à dire directement dans la circulation sanguine des souris. De cette manière, les scientifiques contournent l'éventuel obstacle que pourrait représenter la traversée du poumon. Les chercheurs constatent que les bactéries mutantes parviennent à se développer dans la rate des souris aussi bien que les bactéries qui possèdent la protéine HBHA, démontrant que cette protéine d'adhésion n'est pas requise pour coloniser l'organe. Conclusion : la protéine HBHA située à la surface des bacilles de Koch est nécessaire pour permettre à ces agents pathogènes de traverser le poumon et atteindre les autres organes.

C'est donc vraisemblablement liés aux pneumocytes grâce la protéine HBHA que les bacilles de Koch se répandent dans l'organisme. Mais il est possible que d'autres types de cellules épithéliales, notamment celles qui tapissent la paroi des trachées, soient également utilisées par les bacilles pour disséminer.

Dans une dernière série d'expériences, les chercheurs ont créé des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la protéine HBHA puis les ont injectés à des souris infectées par des bacilles de Koch virulents. En se liant à la HBHA, les anticorps empêchent la protéine d'adhérer aux pneumocytes. Les chercheurs constatent que les souris porteuses d'anticorps ne présentent plus de germes pathogènes dans le foie, ni dans la rate. Seul le poumon est contaminé : les bacilles n'ont pas disséminé.

A la lumière de ces résultats, la protéine HBHA pourrait constituer une cible particulièrement intéressante pour perturber le cycle infectieux de *Mycobacterium tuberculosis* chez l'homme. La mise au point d'un nouveau traitement prophylactique à base d'anticorps dirigés contre la protéine HBHA pourrait permettre de circonscrire la maladie au poumon et ainsi éviter l'infection d'autres organes, comme le cerveau (méningite à *Mycobacterium tuberculosis*), les os (mal de Pot), le foie, la rate ou encore les tuberculoses généralisées (tuberculoses miliaires). Ceci est d'autant plus important que les tuberculoses extra-pulmonaires demeurent très courantes et souvent fatales chez les patients souffrant d'un déficit immunitaire comme les malades du sida. Si les biologistes parviennent à cantonner l'agent infectieux au niveau pulmonaire, ils donnent toutes ses chances à l'organisme de s'en débarrasser plus facilement.

Par ailleurs, une autre bactérie particulièrement redoutable possède également la protéine HBHA. Il s'agit de *Mycobacterium leprae*, l'agent infectieux responsable de la lèpre. Dans le cas de cette maladie, la dissémination des bacilles est également cruciale puisque les agents pathogènes migrent pour atteindre les cellules de Schwann (cellules de la gaine de myéline qui entourent les nerfs) où ils provoquent des dégâts irréversibles dans le système nerveux des patients. La présence de la protéine HBHA chez cette mycobactérie permet donc d'envisager le développement d'une nouvelle stratégie de lutte contre la lèpre.

» » **Pour en savoir plus**

- **Source**

« **The heparin-binding haemagglutinin of *Mycobacterium tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination** »

Kevin Pethe ⁽¹⁾, Sylvie Alonso ⁽¹⁾, Frank Biet ⁽¹⁾, Giovanni Delogu ⁽²⁾, Michael J. Brennan ⁽²⁾, Camille Locht ⁽¹⁾, Franco D. Menozzi ⁽¹⁾.

⁽¹⁾Unité Inserm U447, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, 59019 Lille Cedex, France

⁽²⁾Laboratory of Mycobacterial Diseases, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 29 Lincoln Drive, Bldg. 29, Rm 502, Bethesda, MD 20892, USA.

Nature, vol. 412, n°6843, 12 juillet 2001, pp 190-194

- **Contacts chercheurs**

Camille Locht

Unité Inserm 447 « Mécanismes moléculaires de la pathogénie microbienne », Institut Pasteur de Lille

Tél : 03 20 87 11 51

Fax : 03 20 87 11 58

Mél : camille.locht@pasteur-lille.fr

Franco Menozzi ou Kévin Pethe

Unité Inserm 447 « Mécanismes moléculaires de la pathogénie microbienne », Institut Pasteur de Lille

Tél : 03 20 87 11 52

Fax : 03 20 87 11 58

Mél : franco.menozzi@pasteur-lille.fr ou kevin.pethe@pasteur-lille.fr