

Paris, 22 octobre 2004

## Communiqué de presse

### De nouveaux moyens de lutte contre la tuberculose

---

L'éthionamide est un antibiotique puissant dans la lutte contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose. Son action est cependant limitée par la présence d'une molécule bactérienne, EthR, qui inhibe de façon indirecte son activité et oblige, pour tuer les bactéries, à utiliser de fortes doses d'éthionamide, toxiques pour le foie. Des chercheurs du CNRS<sup>1</sup> et de l'Inserm<sup>2</sup> à l'Institut Pasteur de Lille viennent de proposer une approche originale pour augmenter la sensibilité des bacilles à l'éthionamide et ainsi permettre l'usage de cet antibiotique à des doses moins toxiques. Ces résultats sont publiés dans la revue *Molecular Cell* du 22 octobre, dont ils font la couverture. Ils ouvrent de nouvelles perspectives de lutte contre la tuberculose, mais aussi contre la lèpre, qui se heurte aux mêmes types d'obstacles thérapeutiques.

Avec plus de 2 millions de morts par an dans le monde, la tuberculose reste la première cause de mortalité liée à un agent infectieux unique. Si les traitements antibiotiques ont largement contribué à contenir la pandémie, ils ont aussi, dans certains cas, favorisé l'émergence de souches multirésistantes, plus particulièrement dans les pays en développement ou dans certaines populations des pays industrialisés paupérisées par les crises économiques. Ces cas nécessitent l'usage d'antibiotiques de seconde ligne, c'est-à-dire moins efficaces et généralement plus toxiques pour le malade.

L'éthionamide (ETH), l'un de ces antibiotiques de seconde ligne, présente une importante toxicité hépatique aux doses requises pour l'élimination des bacilles tuberculeux multirésistants.

Une équipe de l'Institut Pasteur de Lille animée par Alain Baulard (Inserm) et Vincent Villeret (CNRS) propose une approche originale pour augmenter la sensibilité des bacilles à l'ETH et ainsi permettre l'usage de cet antibiotique à des doses moins toxiques.

L'ETH est une pro-drogue, ce qui signifie que pour acquérir son pouvoir antibactérien, elle doit subir un processus d'activation par une enzyme de la bactérie. Dans une étude précédente, le groupe d'Alain Baulard avait montré que c'est l'enzyme EthA de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* qui est responsable de l'activation de l'ETH<sup>3</sup>. Cette même

---

<sup>1</sup> Groupe de Vincent Villeret, Laboratoire Synthèse, structure et fonctions des biomolécules, CNRS-Université Lille2-Institut Pasteur, Lille.

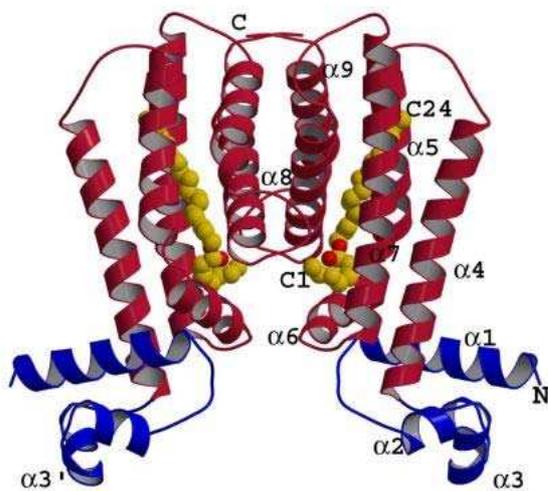
<sup>2</sup> Groupe d'Alain Baulard, Mécanismes moléculaires de la pathogenèse bactérienne, Unité Inserm 629-Institut Pasteur, Lille.

<sup>3</sup> Baulard et al, *Journal of Biological Chemistry* 275, 28326-28331, 2000

équipe a ensuite montré que l'activation de l'ETH par EthA est contrôlée par une seconde protéine, appelée EthR<sup>4</sup>.

Les chercheurs ont maintenant résolu la structure tridimensionnelle de EthR par cristallographie aux rayons X et révèlent que dans certaines conditions expérimentales, EthR est neutralisée par une molécule appelée ligand. Associée à ce ligand, EthR n'est plus capable de bloquer l'activation de l'ETH, qui peut alors développer pleinement son action antibiotique. Lorsque des bactéries sont traitées par l'ETH en présence d'une molécule synthétique simple dérivée de ce ligand, les bactéries sont plus sensibles à l'ETH, c'est-à-dire que des doses plus faibles d'ETH peuvent être utilisées pour tuer les bactéries dans ces conditions.

Les chercheurs espèrent pouvoir utiliser cette synergie d'activité pour réduire la dose thérapeutique de l'ETH et de ses dérivés, ce qui limiterait l'apparition des effets toxiques indésirables lors du traitement de la tuberculose ou de la lèpre, soumise aux mêmes limitations thérapeutiques.



Structure cristalline du répresseur EthR (en rouge et bleu) associé au ligand (en jaune)  
© Frénois et al./Neuron

#### Référence :

Structure of EthR in a ligand bound conformation reveals therapeutic perspectives against tuberculosis. *Frédéric Frénois, Jean Engohang-Ndong, Camille Locht, Alain R. Baulard and Vincent Villeret*. 2004. *Molecular Cell*, 22 octobre 2004.

#### Contacts :

**Chercheurs** : Vincent Villeret, 03 20 87 11 73, [Vincent.Villeret@IBL.fr](mailto:Vincent.Villeret@IBL.fr)  
Alain Baulard, 03 20 87 11 55, [Alain.Baulard@Pasteur-Lille.fr](mailto:Alain.Baulard@Pasteur-Lille.fr)

**Département des Sciences de la vie du CNRS** : Jean-Pierre Ternaux, 01 44 96 43 90,  
[jean-pierre.ternaux@cnrs-dir.fr](mailto:jean-pierre.ternaux@cnrs-dir.fr)

**Presse** : CNRS : Isabelle Tratner, 01 44 96 49 88, [isabelle.tratner@cnrs-dir.fr](mailto:isabelle.tratner@cnrs-dir.fr)  
Institut Pasteur-Lille : Francis Wallart, 01 20 87 72 74, [francis.wallart@pasteur-lille.fr](mailto:francis.wallart@pasteur-lille.fr)  
Inserm : Jérémie Bazart, 01 44 23 60 73, [jeremie.bazart@tolbiac.inserm.fr](mailto:jeremie.bazart@tolbiac.inserm.fr)

<sup>4</sup> Engohang-Ndong *et al.* *Molecular Microbiology* 51, 175-188, 2004