

Communiqué de presse

Paris | 17 avril 2012

Un nouvel espoir dans la lutte contre la tuberculose : une souche atténuée de *Mycobacterium tuberculosis* offre une meilleure protection que le BCG chez la souris

Des équipes de chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, en collaboration avec une équipe de l'Université de Pise, viennent de déterminer le rôle essentiel de certaines protéines dans la virulence de la mycobactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*. Ils ont réussi à créer une souche atténuée de cette mycobactérie, qui offre une protection plus importante contre la tuberculose que le BCG chez la souris. Cette découverte représente une avancée majeure pour les recherches visant à développer un vaccin plus efficace contre cette maladie. Cette étude est publiée aujourd'hui dans la revue *Cell Host & Microbe*.

La tuberculose est l'une des maladies les plus répandues au monde. Elle est due à une infection par la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis*, touchant un tiers de la population mondiale. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2010, 8,8 millions de personnes ont développé la tuberculose et 1,4 million de personnes en sont mortes. Ainsi, *M. tuberculosis* reste à ce jour l'un des pathogènes les plus virulents et les plus dangereux pour l'homme. Malgré son efficacité chez l'enfant, le BCG ne protège pas suffisamment l'adulte contre la tuberculose pulmonaire. Cette forme de tuberculose est particulièrement contagieuse, d'où la nécessité de mettre au point un vaccin plus efficace pour combattre cette maladie.

Une étude réalisée par des équipes de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, coordonnées par le Dr Laleh Majlessi⁽¹⁾ et le Pr Claude Leclerc⁽²⁾ (Institut Pasteur/Inserm), en collaboration avec le Dr Roland Brosch (Institut Pasteur) et le Dr Daria Bottai (Université de Pise), révèle qu'une partie du génome de *M. tuberculosis* peut être modifiée afin d'obtenir une souche non virulente de cette bactérie chez la souris. La mycobactérie ainsi atténuée procure une protection significative contre le développement d'une tuberculose.

Les chercheurs ont réussi, dans la souche mutée, à bloquer la production et le transport de certaines protéines, appelées PE/PPE⁽³⁾, associées à une région particulière du génome de la mycobactérie, l'appareil de sécrétion ESX-5 qui est présent dans toutes les souches virulentes de mycobactéries. Ils ont constaté que les souris infectées par cette souche atténuée ne développent pas la tuberculose. De ce fait, ils ont démontré que les protéines PE/PPE produites par l'appareil ESX-5 jouent un rôle essentiel dans la virulence de *M. tuberculosis*.

Par ailleurs, les chercheurs ont établi que les souris immunisées par la souche atténuée sont protégées très efficacement contre l'infection par *M. tuberculosis*. Cette protection est corrélée à la réponse immunitaire spécifique d'autres protéines PE/PPE encore présentes dans cette souche. Ainsi, les chercheurs ont prouvé que la souche mutée de *M. tuberculosis* est un

candidat vaccin sérieux contre la tuberculose, qui provoque une réaction immunitaire plus forte que le BCG chez la souris.

Cette découverte majeure ouvre de nouvelles perspectives pour la mise au point d'un vaccin plus efficace contre les différentes pathologies provoquées par *M. tuberculosis*, notamment contre la tuberculose pulmonaire de l'adulte. De nombreuses études seront nécessaires avant qu'une application soit envisageable chez l'homme. La prochaine étape, pour les chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, sera la création d'une souche dans laquelle une mutation supplémentaire pourrait être introduite afin de lui assurer une totale innocuité, en vue de pratiquer des essais chez l'homme.

(1) Dr Laleh Majlessi, unité de Régulation immunitaire et Vaccinologie (Institut Pasteur / Inserm U1041)

(2) Pr Claude Leclerc, chef de l'unité de Régulation immunitaire et Vaccinologie (Institut Pasteur / Inserm U1041)

(3) Les gènes codant les protéines PE/PPE appartiennent à deux grandes familles uniques aux mycobactéries, et représentent presque 10% du génome de *M. tuberculosis*,

Source

Strong immunogenicity and cross-reactivity of Mycobacterium tuberculosis ESX-5 type VII secretion -encoded PE-PPE proteins predicts vaccine potential – *Cell Host & Microbe* – 18 avril 2012

Fadel Sayes^{1,2}, Lin Sun^{1,2,3}, Mariagrazia Di Luca⁴, Roxane Simeone⁵, Nathalie Degaiffier^{1,2}, Laurence Fiette^{6,7}, Semih Esin⁴, Roland Brosch⁵, Daria Bottai⁴, Claude Leclerc^{1,2} and Laleh Majlessi^{1,2}

¹ Institut Pasteur, Unité de Régulation Immunitaire et Vaccinologie, Paris F-75015, France.

² Inserm U1041, Paris F-75015, France,

³ Present address: Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University, 225009 Yangzhou, Jiangsu, China,

⁴ University of Pisa, Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotechnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia, 56100 Pisa, Italy.

⁵ Institut Pasteur, Unité de Pathogénomique Mycobactérienne Intégrée, Paris F-75015, France.

⁶ Institut Pasteur, Unité d'Histopathologie Humaine et Modèles Animaux, Paris F-75015, France.

⁷ Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Faculté de Médecine, DER Histologie, Versailles, France

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Aurélie Perthuisson – 01 45 68 89 28 – presse@pasteur.fr

Nadine Peyrolo – 01 45 68 81 47 – presse@pasteur.fr