

Comment les mycobactéries résistent à l'isoniazide

La tuberculose est responsable du quart des décès de l'adulte dans les pays en voie de développement, et la plus grande susceptibilité à la maladie, accompagnée d'une mortalité accrue, chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, ne peut qu'aggraver la situation. En outre, l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antituberculeux a entraîné des épidémies mortelles dans de nombreux pays dont les États-Unis (*m/s* n° 11, vol. 9 p. 1279). L'acide hydrazide isonicotinique (isoniazide, INH), utilisé comme antituberculeux depuis 1952, reste la base du traitement, bien que son mécanisme d'action précis soit inconnu. Les mutants résistants à l'INH représentent actuellement jusqu'à 26 % des isolats de *M. tuberculosis* dans certaines villes américaines. Certains de ces mutants sont associés à une perte de l'activité catalase, et des délétions dans le gène catalase-peroxydase (*katG*) ont été rapportées chez des souches de *M. tuberculosis* résistantes à l'INH [1]. En outre, le transfert du gène *katG* d'une souche de *M. tuberculosis* sensible à l'INH confère cette sensibilité à des souches résistantes de *M. smegmatis* et *M. tuberculosis*. Le mécanisme d'action proposé est que la catalase-peroxydase convertirait l'INH en une substance métaboliquement active [1]. Toutefois, seuls 10 % à 25 % des isolats résistants à l'INH provenant de New York et San Francisco sont dépourvus d'activité catalase, ce qui indique que la résistance à l'INH peut être due à d'autres facteurs. La résistance aux antibiotiques peut être causée par de nombreux mécanismes, incluant des mutations dans la cible du médicament qui en réduisent la fixation,

ou des mutations qui conduisent à une augmentation de la production de la cible. Une équipe américano-néo-zélandaise vient de montrer que ces deux types de mécanismes s'appliquent aussi aux souches résistantes de mycobactéries [2]. Ils ont identifié un gène codant pour une cible de l'INH et de l'éthionamide (ETH, un analogue structural de l'INH utilisé comme antituberculeux d'appoint). Les chercheurs ont transformé des souches de *M. smegmatis* sensibles à l'INH à l'aide de vecteurs navettes cosmidiqes contenant une banque génomique issue, soit de souches de *M. smegmatis*, soit de souches de *M. tuberculosis*, toutes deux résistantes à l'INH et à l'ETH. Ils ont obtenu des clones transformés de *M. smegmatis* devenus résistants à l'INH et l'ETH. Les études de sous-clonage ont montré que le fragment d'ADN nécessaire pour conférer la résistance était un gène dénommé *inhA*, codant pour une protéine de 32 kDa. En outre, le gène *inhA* sauvage confère la résistance à l'INH et l'ETH quand il est transféré en multicopies à des souches sensibles de *M. smegmatis* et *M. bovis* BCG. La structure primaire des protéines InhA de *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. smegmatis*, prédite par leur gène, a une grande similitude avec celle des protéines EnvM de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* (40 % d'identité sur 203 aminoacides). Étant donné que EnvM est impliquée dans la biosynthèse des acides gras, on peut aisément imaginer que InhA jouerait un rôle dans la biosynthèse des acides mycoliques, les acides gras à longue chaîne caractéristiques de la paroi des mycobactéries, et qu'elle serait la première cible de l'action de l'INH et de l'ETH. L'étude de la

protéine InhA chez des souches de *M. bovis* et *M. smegmatis* résistantes à l'INH a révélé une unique substitution d'une sérine en alanine en position 94 par rapport à la protéine des souches sensibles.

Plusieurs groupes ont maintenant testé des souches cliniques de *M. tuberculosis* résistantes à l'INH, à la recherche de mutations dans la région codante du gène *inhA* et en ont trouvé [3]. Toutefois, on peut imaginer qu'il existe des mutations en dehors de la région codante entraînant une surexpression de InhA (par exemple dans le promoteur de *inhA* ou dans un gène de régulation) avec comme conséquence une résistance à l'INH.

S'il se confirme que les altérations de *inhA* et *katG* rendent compte de la majorité des résistances à l'INH, les cliniciens auront bientôt à leur disposition un test basé sur la technique PCR qui leur permettra de déterminer rapidement si leur patient est infecté par une souche résistante et donc de prendre les mesures nécessaires. En outre, la découverte de ces deux gènes va donner un souffle nouveau au développement d'agents antituberculeux.

E.D

1. Zhang Y, Heym B, Allen D, Young D, Cole S. The catalase peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-3.
2. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, Collins S, de Lisle G, Jacobs WR. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263: 227-30.
3. Travis J. Unveiling a tuberculosis drug target. *Science* 1994; 263: 172.