



# Pourquoi les bactéries ne réagissent pas aux médicaments

Rif. 2018-02

Titre original: A genome wide screen for drug resistance and drug tolerance mechanisms in *Mycobacterium abscessus* - a pathogen referred to as «antibiotic nightmare»

Requérants: Prof. Dr Peter Sander, Université de Zurich  
Dr Bettina Schulthess, Université de Zurich  
Dr Frank Imkamp, Université de Zurich

## Résumé

*Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) est un agent pathogène redouté pour sa grande résistance aux antibiotiques. Cette bactérie infecte principalement les personnes atteintes de mucoviscidose. Sa résistance limite les possibilités thérapeutiques et rend ainsi la guérison plus longue. Une meilleure compréhension des mécanismes de cette résistance permettrait de développer des traitements efficaces.



Variante de colonies bactériennes de *Mycobacterium abscessus*. On appelle aussi cette bactérie le «cauchemar des antibiotiques». La forme lisse (à gauche) est associée aux stades précoces de l'infection tandis que la forme rugueuse (à droite) est souvent isolée chez les patients présentant une infection chronique. Nous décryptons les mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance aux antibiotiques. Photo: P. Selchow

### Une bactérie extrêmement résistante

La bactérie *M. abscessus* est un agent pathogène responsable de graves infections pulmonaires, en particulier chez les patientes et patients atteints de mucoviscidose, un trouble congénital du métabolisme qui entraîne la production de mucus visqueux. Dans les poumons, cette anomalie se traduit par une sensibilité accrue aux infections.

Le traitement antibiotique des infections pulmonaires à *M. abscessus* dure plus de 12 mois et associe différents médicaments. Néanmoins, le traitement n'est efficace que dans environ la moitié des cas. Ce faible taux de réussite est attribué à la forte résistance naturelle de la bactérie aux médicaments, une résistance dont les mécanismes sont en grande partie inconnus.

### La clé se trouve dans les gènes

Le groupe de recherche mené par le professeur Peter Sander s'est donné pour objectif d'élucider les mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance de *M. abscessus* aux médicaments. Il a pour ce faire séquencé l'ensemble du génome bactérien, utilisé des techniques de manipulation des gènes, puis étudié la sensibilité de la bactérie aux médicaments.

### La suppression des gènes montre son efficacité

La rifabutine et l'isoniazide sont des médicaments de première ligne dans le traitement d'infections à *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose). Malheureusement, ces médicaments ne montrent qu'une faible efficacité contre l'agent pathogène apparenté *M. abscessus*. La rifabutine est inactivée par une enzyme codée par un gène de l'agent pathogène. Si l'on «supprime» ce gène, *M. abscessus* se montre très sensible au médicament. À l'inverse, l'isoniazide est une prodrogue qui a besoin d'une activation dans la bactérie pour agir. La faible activité de certaines enzymes dans la bactérie empêche cette activation et explique la faible sensibilité de *M. abscessus* à l'isoniazide.

### Perspectives

Le groupe de recherche a identifié différents mécanismes de résistance aux médicaments de *M. abscessus*, et dévoilé des cibles essentielles pour les substances actives. Il fournit ainsi une base rationnelle pour l'utilisation des médicaments actuels et le développement futur de substances actives candidates.

### Références bibliographiques

Schäfle D, Selchow P, Borer, B, et al. Rifabutin is inactivated by *Mycobacterium abscessus* Arr. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65:e02215-20

Dorst A, Berg R, Gertzen CGW, et al. Semisynthetic analogs of the antibiotic Fidaxomicin - design, synthesis, and biological evaluation. *ACS Med. Chem. Lett.* 2020, 11:2414-2420

Dorst A, Shchelik IS, Schäfle D, et al. Synthesis and biological evaluation of iodinated fidaxomicin antibiotics. *Helv. Chim. Acta* 2020, 103:e2000130

Gagliardi A, Selchow P, Luthra S, et al. KatG as counterselection marker for non-tuberculous mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 64:(5)e02508-19

Kaelin MB, Kuster SP, Hasse B, et al. Diversity of nontuberculous mycobacteria in heatercooler devices - results from prospective surveillance. *J. Hosp. Infect.* 2020, 105:480-485

Hohl M, Remm S, Eskandarian HA, et al. Increased drug permeability of a stiffened mycobacterial outer membrane in cells lacking MFS transporter Rv1410 and lipoprotein LprG. *Mol. Microbiol.* 2019, 111:1263-1282

Dal Molin M, Selchow P, Schäfle D, et al. Identification of novel scaffolds targeting *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Med.* 2019, 97:1601-1613