

Paris, le 24 mai 2019

Information presse**Les pouvoirs extraordinaires des bactéries visualisés en direct**

La dissémination globale de résistances aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique et une priorité de la recherche internationale en microbiologie. Dans ses travaux à paraître dans [Science](#), Christian Lesterlin, chercheur Inserm au sein du laboratoire " Microbiologie moléculaire et biochimie structurale "(CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1) à Lyon, a pu filmer avec son équipe le processus d'acquisition de l'antibiorésistance en temps réel, et a découvert un acteur essentiel mais inattendu dans son maintien et dans sa dissémination au sein des populations bactériennes.

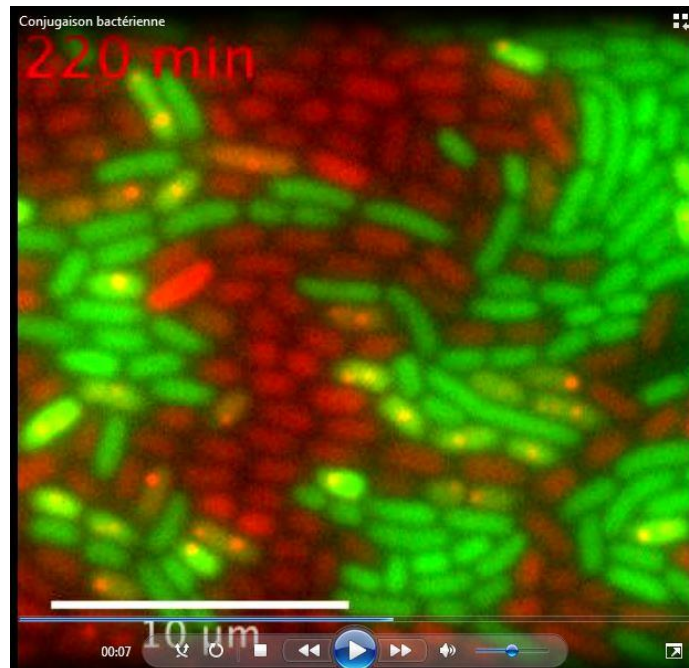
Cette dissémination de l'antibiorésistance est en grande partie due à la capacité qu'ont les bactéries d'échanger du matériel génétique par un processus appelé conjugaison bactérienne. Le séquençage systématique de souches pathogènes ou environnementales a permis d'identifier une grande variété d'éléments génétiques transmissibles par conjugaison et porteurs des résistances à la plupart, sinon à toutes les classes d'antibiotiques actuellement utilisés dans les traitements cliniques. En revanche, le processus de transfert *in vivo* du matériel génétique d'une bactérie à l'autre, le temps nécessaire à l'acquisition de cette résistance une fois le nouveau matériel génétique reçu et l'effet des molécules antibiotiques sur cette résistance étaient encore inconnus.

Une visualisation en temps réel

Les chercheurs ont choisi d'étudier l'acquisition de la résistance de la bactérie *Escherichia coli* à un antibiotique couramment utilisé, la tétracycline en mettant une bactérie sensible à l'antibiotique en présence d'une bactérie résistante. Des études précédentes ont montré que cette résistance repose sur sa capacité à évacuer l'antibiotique avant qu'il n'ait pu jouer son rôle destructeur grâce à des "pompes à efflux" situées sur sa membrane. Ces pompes à efflux spécifiques, sont capables d'éjecter les molécules antimicrobiennes en dehors de bactéries, leur conférant ainsi un certain niveau de résistance.

Dans cette expérience, la transmission de l'ADN d'une "pompe à efflux" spécifique – la pompe TetA – a été observée entre une bactérie résistante et une bactérie sensible par marquage fluorescent. Grâce à l'apport de la microscopie en cellule vivante, il suffisait alors de suivre la progression de la fluorescence pour voir, la manière dont l'ADN de la "pompe" migrait d'une bactérie à l'autre et comment il s'exprimait chez la bactérie receveuse.

Les chercheurs ont ainsi mis en évidence qu'en 1 à 2 heures seulement, le fragment d'ADN simple brin de la pompe à efflux était transformé en ADN double brin puis traduit en protéine fonctionnelle, conférant ainsi la résistance à la tétracycline à la bactérie receveuse.



<https://www.youtube.com/watch?v=slyHkkO6pxE&feature=youtu.be>

Le transfert d'ADN des bactéries donneuses (vertes) aux bactéries receveuses (rouges) est révélé par l'apparition de foyers de localisation rouges. L'expression rapide des gènes nouvellement acquis est quant à elle révélée par la production de fluorescence verte dans les bactéries receveuses.

Crédit vidéo : Christian Lesterlin/Inserm

Comment la résistance s'organise-t-elle en présence d'antibiotique?

Le mode d'action de la tétracycline est bien connu des scientifiques : elle entraîne la mort des bactéries en se fixant sur leur machinerie traductionnelle bloquant ainsi toute possibilité de produire des protéines. En suivant ce raisonnement, lorsque l'antibiotique est introduit dans le milieu de culture précédent, la pompe à efflux TetA ne devrait pas être produite et les bactéries devraient mourir. Pourtant, les chercheurs ont observé que paradoxalement, les bactéries étaient capables de survivre et de développer la résistance efficacement, suggérant l'implication d'un autre facteur essentiel au processus d'acquisition de résistance.

Les scientifiques ont découvert que ce phénomène s'explique par l'existence d'une autre pompe à efflux présente chez quasiment toutes les bactéries : la pompe AcrAB-TolC. Bien que cette pompe généraliste soit moins efficace que la pompe TetA, elle évacue tout de même un peu d'antibiotique hors de la cellule. Les bactéries peuvent ainsi maintenir une activité minimale de synthèse protéique. Ainsi, si la bactérie a la chance d'avoir reçu un gène de résistance par conjugaison, alors la pompe TetA est produite, et la bactérie devient durablement résistante.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives dans la recherche de mécanismes similaires chez d'autres bactéries que E.coli, et pour différents antibiotiques. *"On pourrait même penser à une thérapie combinatoire qui associerait l'antibiotique et une molécule capable d'inhiber cette pompe généraliste. Même s'il est encore trop tôt pour envisager l'utilisation d'un tel inhibiteur dans une perspective thérapeutique, cette possibilité fait actuellement l'objet de nombreuses études car elle permettrait de réduire l'antibiorésistance, et d'empêcher sa dissémination aux différentes espèces de bactéries"* conclut Christian Lesterlin.

Sources

Protecting role of AcrAB-ToIC multidrug efflux pump in drug- resistance acquisition by plasmid transfer

Sophie Nolivos, Julien Cayron, Annick Dedieu, Adeline Page, Frederic Delolme, Christian Lesterlin.

Molecular Microbiology and Structurale Biochemistry (MMSB), Université Lyon 1, CNRS, INSERM, UMR5086, 69007, Lyon, France

Protein Science Facility, SFR BioSciences CNRS UMS3444, Inserm US8, UCBL, ENS de Lyon, 50 Avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France.

Science, <https://dx.doi.org/10.1126/science.aav6390> 24 mai 2019

Contact chercheur

Christian Lesterlin

Chercheur Inserm

Laboratoire de microbiologie moléculaire et biochimie structurale (MMSB)

CNRS-UMR5086-Lyon 1

christian.lesterlin@ibcp.fr

Tel: 04 72 72 26 64

Site internet: [Cell-to-cell DNA transfer in Bacteria](#)

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)