

Ces agents pathogènes, qui exploitent les failles du système immunitaire, sélectionnent alors des mécanismes moléculaires qui engendrent, chez l'hôte, un nouveau répertoire d'anticorps. Citons à nouveau la Reine rouge, «pour rester au même endroit, il faut courir aussi vite que possible». Et la course continue, sans interruption : les pressions de sélection varient avec le temps, obligeant micro-organismes et systèmes immunitaires à évoluer en permanence. Le devenir d'un système qui engendre de la variabilité génétique est vraisemblablement lié à l'intensité des pressions de sélection qu'il subit. Si les points chauds de mutation jouent un rôle notable dans la genèse de mutations, lorsque la pression de sélection est récurrente, ils ne sont pas associés aux mécanismes d'acquisition d'une résistance aux antibiotiques, laquelle ne peut survenir qu'en raison d'une mutation ponctuelle ou du transfert horizontal d'un gène de résistance.

Une autre façon d'accélérer la vitesse d'évolution consiste à augmenter les échanges génétiques, ce qui permet le transfert de fonctions préalablement sélectionnées. Ainsi, les bactéries peu-

vent acquérir des séquences chromosomiques portant un gène de résistance d'une autre souche d'autant plus facilement que le système de réparation des mésappariements est inactivé, de façon transitoire ou permanente. Toutefois, les gènes de résistance sont souvent portés par des plasmides (des «minichromosomes» circulaires qui peuvent se propager d'une bactérie à une autre) et des transposons (des éléments mobiles qui «sautent» d'un génome à un autre).

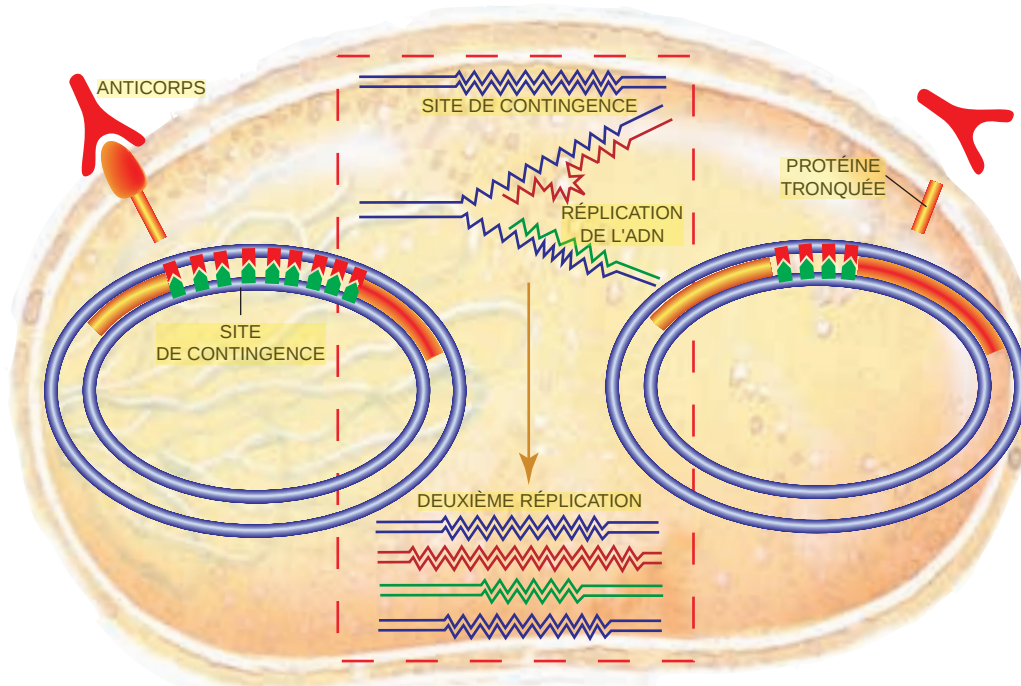
Évolution et résistance aux antibiotiques

Ces éléments mobiles que l'on qualifie souvent d'égoïstes ou de parasites, cherchent à optimiser leur survie, même au détriment du reste du génome. Ainsi, un prophage (un ADN de virus intégré à un chromosome bactérien) peut quitter une bactérie hôte dont la survie est menacée ; il entraîne la lyse. Ce type de comportement égoïste est fréquent, surtout pour les gènes portés par les plasmides et les transposons. Lors d'un stress, un plasmide peut survivre à son hôte en

quittant le navire bactérien ; il est alors transféré à d'autres bactéries, qui expriment les gènes qu'il contient. De plus, au cours d'un stress, on constate une augmentation de la mobilité des éléments transposables et une augmentation du transfert des plasmides. Ces mécanismes ne semblent pas dirigés par la pression de sélection que subit la bactérie, mais correspondraient à une réaction sélectionnée par l'évolution pour augmenter la survie des ADN parasites. Or ces éléments transférables portent souvent des gènes qui permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques.

Normalement les antibiotiques agissent en inhibant la transcription de l'ADN bactérien en ARN, ou en empêchant la fabrication des protéines bactériennes, ou encore celle de la paroi des nouvelles bactéries, qui se vident alors de leur contenu. Toutefois, les bactéries ont acquis divers moyens de contrecarrer ces actions : certaines produisent des usines à protéines (les ribosomes) que les antibiotiques ne reconnaissent pas et, par conséquent, n'inactivent pas ; certaines enzymes bactériennes inactivent les antibiotiques ; certains canaux qui permettent normalement aux antibiotiques de pénétrer dans les bactéries restent obturés ; enfin, des «pompes» refoulent vers l'extérieur tout antibiotique qui aurait réussi à pénétrer dans la bactérie (voir la figure 6).

Ces résistances sont acquises par des mutations qui se transmettent ensuite «verticalement» d'une génération à la suivante, tandis que les plasmides peuvent non seulement se transmettre «verticalement» comme les chromosomes, mais aussi «horizontalement», en passant d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice. Les plasmides se multiplient au même rythme que le chromosome bactérien et sont transférés à toute la descendance des bactéries qui les portent. Quand une bactérie est résistante en raison d'un gène plasmidique, toute sa descendance est résistante. De surcroît, les plasmides de résistance peuvent être transférés horizontalement à d'autres espèces de bactéries. Ainsi, les plasmides favorisent la dissémination de la résistance. Ces transmissions de gènes sont d'autant plus redoutables que les plasmides portent souvent plusieurs gènes de résistance, notamment des gènes codant des enzymes qui inactivent les antibiotiques. La multirésistance portée par les plasmides est



5. LES SITES DE CONTINGENCE sont constitués de séquences répétées, par exemple de paires adénine-thymine (en vert et rouge). Quand l'ADN polymérase recopie les gènes qui contiennent de telles séquences, elle trébuche et se trompe (au centre) : les séquences répétées (le zigzag vert et le rouge dans le cadre en pointillés) sont soit trop longues (en rouge), soit trop courtes (en vert). Après une deuxième réplification de l'ADN, les bactéries qui héritent de l'ADN identique à l'ADN initial produisent des protéines fonctionnelles. Au contraire, les bactéries qui ont des séquences répétées trop longues ou trop courtes codent des protéines tronquées. Ces protéines sont souvent des antigènes de surface : quand elles sont tronquées, le système immunitaire de la personne infectée ne les reconnaît pas. Les sites de contingence sont une des ruses utilisées par les bactéries pour déjouer les défenses immunitaires.