

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).

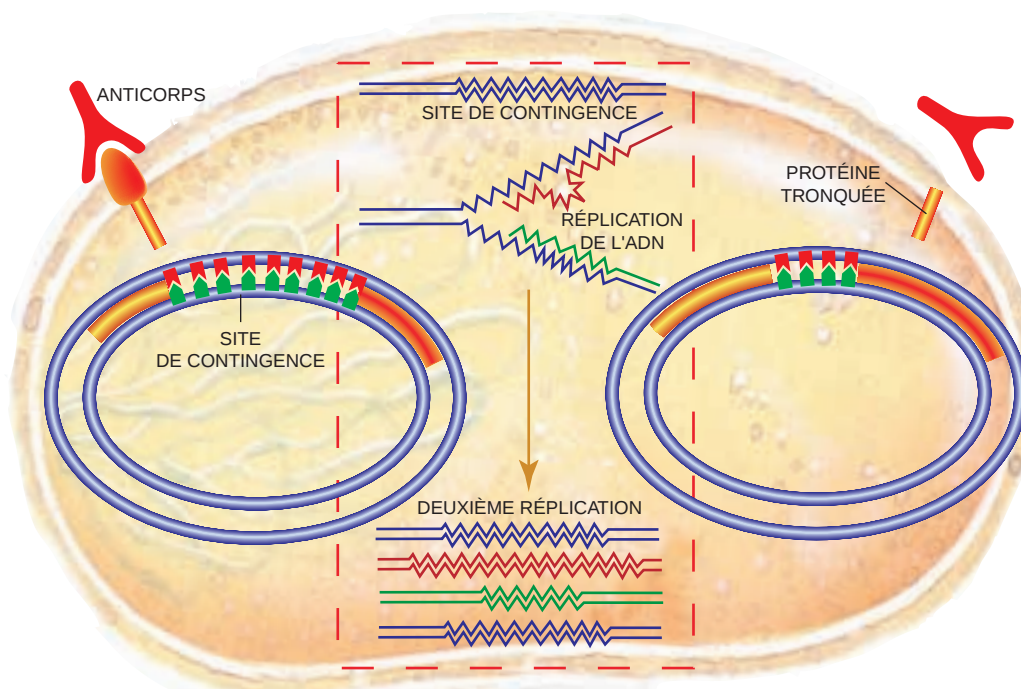
Évolution et résistance aux antibiotiques

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



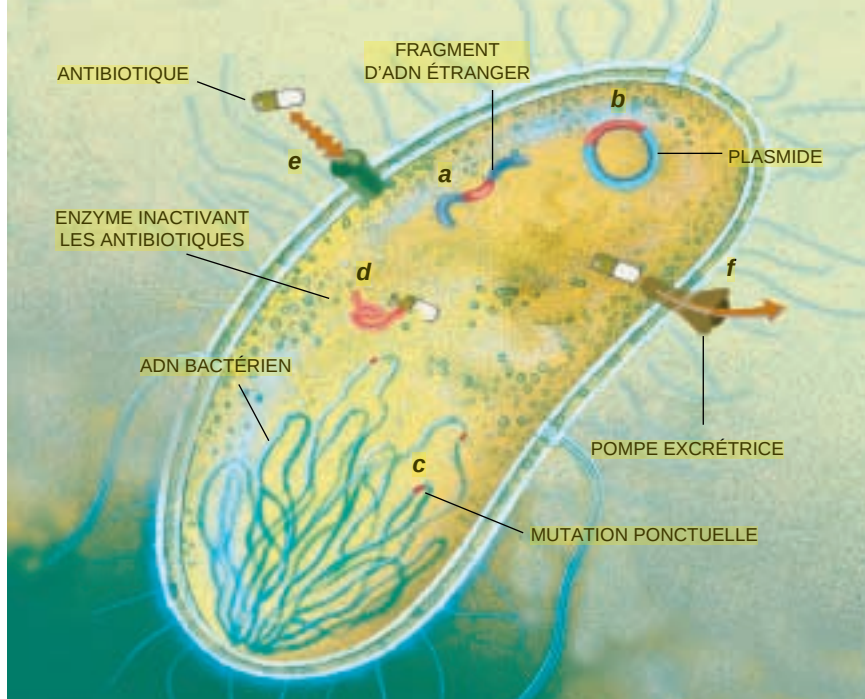
5. LES SITES DE CONTINGENCE sont constitués de séquences répétées, par exemple de paires adénine-thymine (en vert et rouge). Quand l'ADN polymérase recopie les gènes qui contiennent de telles séquences, elle trébuche et se trompe (au centre) : les séquences répétées (le zigzag vert et le rouge dans le cadre en pointillés) sont soit trop longues (en rouge), soit trop courtes (en vert). Après une deuxième répllication 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.

souvent due à des éléments génétiques nommés intégrons qui permettent l'intégration de plusieurs gènes de résistance (ou cassettes) sous le contrôle d'un même promoteur.

À nouveau, les bactéries ont «bricolé» avec les outils dont elles disposaient ou qu'elles ont acquis. Didier Mazel, de l'Institut Pasteur, et Julian Davies, de l'Université de Vancouver, ont montré que des bactéries *Vibrio* conservées depuis l'ère pré-antibiotique étaient déjà pourvues d'un système d'intégrons. En revanche, *Escherichia coli* en était dépourvue et l'a donc acquis par transfert horizontal en raison de la pression de sélection imposée par l'homme (par l'intermédiaire des antibiotiques). Les bactéries acquièrent et amplifient certaines fonctions, et leur boîte à outils moléculaires évolue ; les intégrons et les plasmides se sont propagés avec les gènes de résistance aux antibiotiques qu'ils ont contribué à rassembler et à disséminer.

L'évolution de cette boîte à outils a des conséquences graves en termes de santé publique : on peut craindre qu'en raison de cet arsenal, les bactéries soient de mieux en mieux préparées pour échapper aux antibiotiques, et que les nouveaux antibiotiques aient une «espérance de vie» (le temps que mettraient des bactéries résistantes à apparaître et à se propager) notablement inférieure à celle des premiers antibiotiques.

Les bactéries ne sont pas les seules cellules à subir une mutagenèse qui leur est favorable, mais qui est défavorable pour l'homme. Ainsi, des mutations favorisent l'adaptation des cellules tumorales au détriment de l'homme, même si, contrairement aux bactéries, elles sont vouées à l'extinction. Ces cellules égoïstes se multiplient aux dépens des autres cellules, s'adaptant aux conditions environnantes tout en diminuant la valeur adaptative de l'individu. Étant donné que bactéries pathogènes et cellules cancéreuses sont soumises à des pressions de sélection qui se ressemblent, on s'interroge : utilisent-elles les mêmes stratégies ? Quasi toutes les cellules tumorales sont instables génétiquement ; on observe soit des instabilités chromosomiques, soit des taux de mutation élevés. Dans de nombreux cancers (notamment dans les cas familiaux de cancer du colon), on observe une instabilité des séquences microsatellites ; on a montré que cette prédispo-



6. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES s'acquiert de diverses façons. Les bactéries peuvent «absorber» de l'ADN libre qui contient éventuellement des gènes de résistance (a). Les plasmides (de l'ADN circulaire) contiennent très souvent de tels gènes ; ils sont transférables d'une bactérie à une autre (b). Des mutations ponctuelles (c) sont parfois favorables aux bactéries. Les mutations ou les gènes acquis par transfert ont diverses conséquences : de nouvelles enzymes qui inactivent les antibiotiques sont synthétisées (d) ; les pores qui laissent pénétrer les antibiotiques sont obturés (e), de sorte que la substance pharmacologique ne pénètre plus dans la bactérie ; ou encore des «pompes» membranaires (f) expulsent les antibiotiques dès qu'ils pénètrent dans la bactérie.

sition familiale au cancer était due à un défaut du système de réparation des mésappariements. Ce sont les gènes humains homologues des gènes *mutS* et *mutL* bactériens qui sont responsables de ces cancers. Une fois encore, l'étude des mécanismes moléculaires fondamentaux a des conséquences inattendues et cruciales pour la compréhension des pathologies humaines.

Les bactéries sont-elles des «bricoleurs malades» qui font d'innombrables erreurs et qui ne les réparent pas, car cela leur «coûterait» trop cher, ou des ingénieurs en génie génétique qui ont «décidé» de faire des erreurs, et acquis au cours de l'évolution des stratégies de survie et d'adaptation dont on n'a pas encore mesuré

tout le degré d'élaboration ? À chaque fois qu'une stratégie adaptative est sélectionnée, la boîte à outils moléculaires des bactéries est encore améliorée. Les mutateurs, loin d'être des bactéries représentant des culs-de-sac de l'évolution, en sont au contraire des éléments clés. En combinant les différents outils de la boîte, les bactéries acquièrent des compétences nouvelles, qui leur permettent de «courir» toujours plus vite et de s'adapter à de nouveaux environnements. La Reine rouge affirme que, pour avancer, il faut courir au moins deux fois plus vite que les autres. La médecine rattrapera-t-elle les pathogènes dont on avait espéré qu'ils seraient définitivement distancés par les antibiotiques et les vaccins ?

François TADDEI, ingénieur du génie rural des eaux et forêts, détaché à l'INSERM, et Ivan MATIC, chercheur au CNRS, mènent leurs recherches dans le Laboratoire de génétique moléculaire évolutive et médicale dirigé par Miroslav RADMAN, à la Faculté de médecine Necker-Enfants malades - Université Paris V.

M. RADMAN et R. WAGNER, *La réplication de l'ADN : un mécanisme «haute fidélité»*, in *Pour la Science*, n° 132, octobre 1988.

F. TADDEI et al., *Mutagenèse et adaptation*, in *Médecine/Sciences*, n° 3, vol. 13, mars 1997.

I. MATIC et al., *Highly Variable Mutation Rates in Comensal and Pathogenic E. coli*, in *Science*, n° 277, pp. 1833-1834, 1997.

R. MOXON et al., *ADN et évolution*, in *Pour la Science*, n° 255, pp. 84-89, mars 1999.

M. VULIC et al., *Mutation, Recombination, and Incipient Speciation of Bacteria in the Laboratory*, in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 96, pp. 7348-7351, 1999.

M. RADMAN et al., *Evolution of Evolvability*, in *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. n° 870, pp. 146-155, 1999.