

# La génomique contre la multirésistance bactérienne

Stewart Cole

*Chef de l'unité de génétique moléculaire bactérienne, Institut Pasteur, Paris ; université de Stanford, États-Unis*

Comme microbiologiste moléculaire, j'ai passé les dix dernières années de ma vie à utiliser la génomique pour mieux comprendre les mycobactéries responsables de la tuberculose et de la lèpre. Ma définition de la génomique est l'*analyse systématique de l'ensemble des gènes au sein d'un organisme*.

Abordons maintenant les maladies infectieuses et la façon dont la génomique s'est avérée utile et pourrait encore l'être dans leur étude. On distingue trois groupes de maladies infectieuses d'après leur origine :

- celles contractées en dehors de l'hôpital, dites infections communautaires : leurs agents sont en particulier *Haemophilus influenzae*, le bacille tuberculeux, le méningocoque, le pneumocoque,
- celles contractées à l'hôpital, dites maladies nosocomiales : leurs agents sont notamment le staphylocoque, l'entérocoque, différents champignons, *Clostridium difficile*...,
- celles transmises par les aliments et dans les eaux, parmi lesquelles on peut citer *Escherichia coli* O157, l'agent du botulisme, les salmonelles, *Vibrio*, etc.

Différents moyens sont utilisés dans la lutte ou dans la prévention de ces infections :

- lorsqu'il s'agit d'une maladie sévissant en dehors de l'hôpital, nous faisons évidemment appel, en premier lieu, aux vaccins, à l'hygiène et aux médicaments,
- pour les maladies contractées à l'hôpital, la situation est beaucoup plus complexe : l'hygiène est primordiale ; viennent ensuite les médicaments ; souvent, en dernier ressort, on a recours à la prière...,
- les maladies transmises par les aliments relèvent plutôt d'un problème d'ingénierie et d'infrastructures que de recherche biologique ; des mesures d'hygiène et de contrôle de qualité sont donc prises. En cas d'incident, il reste le recours aux médicaments et aux vaccins.

Ceci étant, ces distinctions ne sont pas étanches. Rien n'interdit de recourir plus souvent aux vaccins pour prévenir les maladies nosocomiales. On peut parfaitement

concevoir, par exemple, de mettre au point un vaccin contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

L'utilisation généralisée des anti-infectieux a suscité l'apparition au cours des dix dernières années de maladies nouvelles qui sont devenues très difficilement curables, voire incurables :

- la tuberculose multirésistante,
- les infections à SARM,
- les infections à entérocoque résistant à la vancomycine,
- plus inquiétantes encore, certaines maladies que peuvent répandre les armes biologiques aujourd'hui disponibles et qui résistent aux antibiotiques, par exemple le charbon transmis par un bacille résistant à la ciprofloxacine,
- les mycoses liées à des champignons résistants aux dérivés azolés (l'une des rares familles de molécules disponibles dotées de propriétés antifongiques...), mycoses dont l'émergence a été favorisée par le recours massif, parfois inconsidéré, à ces médicaments.

Durant ces dix dernières années, nous avons bel et bien créé de toutes pièces de nouvelles maladies infectieuses qui ne répondent plus aux traitements existants.

Certains chiffres parlent d'eux-mêmes : le traitement d'une maladie liée à un agent infectieux multirésistant peut s'avérer 1 000 fois plus onéreux que celui de cette même maladie accessible aux antibiotiques. L'exemple extrême en est le traitement de la tuberculose :

- le traitement médicamenteux standard de la tuberculose revient à environ 30 dollars US pour une durée de 6 mois,
- en cas de résistance au traitement, le coût peut aller jusqu'à 400 000 dollars US aux États-Unis, notamment en cas d'hospitalisation.

Il ne faut donc pas négliger cet aspect de la résistance aux antibiotiques et tout mettre en œuvre pour empêcher que ce phénomène ne se produise.

Dès à présent, la génomique a apporté de nombreuses connaissances dans le monde des agents pathogènes. Nous disposons de la séquence génomique complète de la plupart des agents pathogènes majeurs (plus d'une cinquantaine sont déjà disponibles), mais parfois il s'agit d'une seule souche et le choix de celle-ci n'a pas toujours été des plus judicieux. Nous savons très peu de choses sur le transfert de gènes entre les différents agents pathogènes et sur la dynamique qui s'y crée. Ainsi, dans le cas du staphylocoque, il est certain que de nombreux gènes ont été acquis et sont encore transmis en dehors du milieu hospitalier, ce qui influence évidemment grandement la réponse de l'hôte. Par ailleurs, nous avons fortement négligé l'épidémiologie de certains agents pathogènes, ainsi que l'écologie et son impact.

De quoi avons-nous maintenant besoin ?

Il est clair que la génomique fonctionnelle joue un rôle capital dans la validation de nouvelles cibles pour les antibiotiques et les médicaments. Ces nouvelles cibles

ont été identifiées grâce à la génomique. Cependant, la génomique comparée – la comparaison de différentes séquences de génomes – coûte beaucoup moins cher que la génomique fonctionnelle ; c'est également un moyen d'augmenter l'efficacité de la recherche de nouvelles cibles.

Le bacille tuberculeux se caractérise par une grande redondance génétique, à la différence du bacille lépreux. La comparaison de leurs deux génomes nous a permis de gagner six mois de travail expérimental et d'identifier une cible importante. La génomique comparée a également beaucoup de valeur ajoutée par rapport à la génomique fonctionnelle ; en effet, le jeu de connaissances engendré par la première est nettement plus important.

Voici quelques pistes de recherche et quelques perspectives personnelles relatives aux maladies infectieuses que je connais et qui nous intéressent :

– d'une part, je crois que nous avons besoin d'une approche génomique plus approfondie vis-à-vis de certains agents pathogènes majeurs, par exemple le SARM : il serait du plus haut intérêt de définir la séquence de différentes souches de staphylocoques provenant de différents endroits dans le monde, alors que nous n'en possédons que deux actuellement,

– pour mieux avancer, nous avons besoin d'outils épidémiologiques et bio-informatiques plus performants, notamment pour pratiquer la génomique fonctionnelle à une échelle supérieure, à haut débit,

– d'autre part, nous pouvons trouver, voire créer de nouveaux antibiotiques grâce à la génomique.

Je vais illustrer mon propos par quelques exemples.

La solution se trouve peut être sous nos pieds, dans la terre, grâce aux micro-organismes qu'elle recèle. La plupart des antibiotiques sont des produits naturels ou dérivés de produits naturels ; beaucoup de ces produits sont fabriqués par les streptomycètes ou les actinomycètes, voire par certaines espèces de champignons.

Les antibiotiques sont fabriqués par des enzymes compliquées, les polykétides synthases, dont il existe deux types : I et II ; il existe d'autres enzymes apparentées intervenant dans la fabrication des antibiotiques. L'étude des gènes qui produisent ces polykétides synthases est de ce fait du plus haut intérêt. Ce sont deux gènes de très grande taille qui codent des protéines complexes, comportant plusieurs modules dont chacun est capable de catalyser une étape chimique dans la synthèse d'un antibiotique. Au terme des réactions concertées de ces enzymes, un antibiotique est produit, par exemple la picromycine. Ces enzymes sont très grandes, organisées en domaines qui interagissent entre eux. Chaque module catalyse un cycle de réactions et l'on peut prévoir, si l'on connaît le nombre des modules et leur organisation, quels seront les produits de ces enzymes. Par exemple, on sait que cinq modules sont nécessaires pour la synthèse d'un antibiotique portant un anneau de 12 carbones.

La génomique a d'ores et déjà permis de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques : par exemple, la picromycine, déjà citée, antibiotique du groupe des macrolides produit par *Streptomyces venezuelae*, ou encore une toxine dotée de propriétés immunosuppressives très importantes, la mycolactone, produite par une mycobactérie. Connaissant la structure du produit, nous pouvons en déduire l'organisation des enzymes nécessaire à sa synthèse, et inversement.

La génomique peut donc apporter un certain nombre de solutions aux problèmes des maladies infectieuses, en nous ouvrant de nouvelles pistes pour la mise au point d'antibiotiques plus puissants. Peut-on utiliser les polykétides synthases de façon combinatoire pour élargir le spectre de certains antibiotiques ? Dans cette perspective de recherche, il est important et essentiel d'analyser de manière intensive les microorganismes qui produisent ces enzymes. L'utilisation des combinaisons de ces enzymes aboutira à la production de nouveaux médicaments, notamment des antibiotiques, mais également d'immunosuppresseurs et de molécules dotées de propriétés anti-inflammatoires.

De mon point de vue, la génomique se trouve à la croisée des chemins : nous disposons maintenant du premier jeu de données nécessaire pour mieux comprendre le mode de fonctionnement des agents pathogènes importants, mais nous ignorons encore presque tout des interactions de ces agents pathogènes les uns avec les autres, des échanges de gènes qu'ils subissent, ainsi que de l'effet, très important, de l'écologie et de l'environnement sur le pouvoir pathogène.