

Paris, le 16 novembre 2023

Information presse**Antibiorésistance : un nouveau mécanisme observé en temps réel grâce à des techniques de microscopie innovantes**

Depuis plusieurs années, le problème de l'antibiorésistance gagne du terrain. Crédits : Adobe Stock

Mieux comprendre la manière dont les bactéries acquièrent des résistances aux antibiotiques est un enjeu de recherche pour répondre à la problématique majeure de santé publique qu'est l'antibiorésistance. Le principal mécanisme de dissémination de ces résistances est appelé « transfert d'ADN par conjugaison bactérienne ». Jusqu'ici, on pensait qu'il ne pouvait se faire qu'entre bactéries en contact direct l'une avec l'autre. Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, du CNRS et de l'université Claude-Bernard - Lyon 1, au sein du laboratoire Microbiologie moléculaire et biochimie structurale, ont mis en lumière un nouveau mode de transfert de résistances entre bactéries, en démontrant pour la première fois, grâce à des

techniques innovantes de microscopie, qu'un transfert d'ADN entre des cellules physiquement distantes est en fait possible. Ces résultats, ainsi que leurs nombreuses implications théoriques et cliniques, sont publiés dans le journal [PNAS](#).

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XX^e siècle et ont donc constitué une avancée majeure dans le domaine de la médecine. Cependant, depuis plusieurs années, le problème de l'antibiorésistance gagne du terrain. En France, on comptabilise environ 5 500 décès liés à ce phénomène chaque année. De nombreuses équipes de recherche s'intéressent donc désormais au sujet, ce qui a permis d'accroître considérablement nos connaissances sur l'origine des résistances aux antibiotiques.

Ces résistances peuvent survenir par exemple via une mutation génétique affectant le chromosome de la bactérie, ou bien être liées à l'acquisition de matériel génétique étranger porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance en provenance d'une autre bactérie.

Dans ce second cas, le transfert d'ADN de la bactérie résistante « donneuse » à la bactérie « receveuse » peut se faire selon plusieurs mécanismes, le principal étant connu sous le nom de « conjugaison bactérienne ». Il est au cœur des travaux de recherche menés par Christian Lesterlin, directeur de recherche Inserm, et son équipe de l'unité Microbiologie moléculaire et biochimie structurale (CNRS/Université Claude-Bernard - Lyon 1).

Pendant longtemps, la conjugaison bactérienne a été décrite comme un transfert d'ADN qui ne pouvait se faire que lorsque la bactérie donneuse était en contact physique direct avec la bactérie receveuse. L'établissement de ce contact implique un « pilus de conjugaison », un petit appendice tubulaire présent à la surface des bactéries donneuses qui permet la fixation à une bactérie receveuse.

« Le pilus peut être décrit comme une sorte de "grappin moléculaire" exposé à la surface de la bactérie donneuse et capable de s'étendre pour rechercher et s'arrimer à une bactérie receveuse. Le pilus est ensuite capable de se rétracter pour établir un contact de membrane à membrane entre les bactéries, avant le transfert d'ADN. Cependant, il y a 60 ans, des scientifiques ont proposé que ce pilus puisse aussi servir de tunnel par lequel passerait l'ADN, permettant au transfert de se faire à distance entre deux bactéries qui ne seraient pas directement en contact. Mais les recherches visant à obtenir une preuve directe d'un tel transfert sont longtemps restées infructueuses, laissant cette hypothèse en suspens », explique Christian Lesterlin.

Jusqu'à récemment en effet, il n'existait pas de technique de visualisation permettant d'observer directement le transfert d'ADN entre bactéries. Avec ses collègues, le généticien à l'Inserm a donc décidé d'utiliser des approches de microscopie à fluorescence innovantes, développées au sein de son laboratoire, pour visualiser directement la conjugaison entre cellules vivantes. Ce type d'approche avait déjà porté ses fruits une première fois en 2019, quand l'équipe avait observé en direct l'acquisition de résistances aux antibiotiques par une bactérie *E. Coli*¹.

¹S. Nolivos *et al.*, *Science*, 24 mai 2019 ; doi : 10.1126/science.aav6390

Dans cette nouvelle étude, les chercheurs ont développé une technique permettant de visualiser en temps réel et pour la première fois le transfert d'ADN à travers le pilus étendu, qui établit un contact entre deux bactéries physiquement distantes.

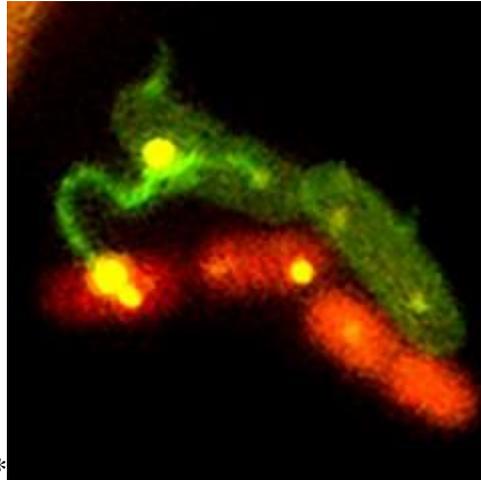


Image de microscope à fluorescence montrant le transfert de l'ADN (en jaune) à travers le pilus de conjugaison de la bactérie donneuse (vert) à une bactérie receveuse (rouge). Crédits : Kelly Goldlust - Lesterlin LAB (MMSB, Lyon)

« Nos observations en microscopie démontrent sans équivoque que le pilus a une double fonction. Il permet d'établir un contact direct entre deux cellules, mais il peut aussi servir de conduit pour l'ADN pendant le transfert entre des cellules physiquement éloignées. Ces résultats contribuent à actualiser nos connaissances à propos du transfert de résistance par conjugaison bactérienne, en montrant que, dans certains cas, il n'est pas nécessaire que les bactéries soient en contact direct pour que l'ADN soit transféré et qu'une dissémination de résistance ait lieu », souligne Christian Lesterlin.

Ces travaux favorisent ainsi une meilleure compréhension des mécanismes de dissémination de l'antibiorésistance. En effet, le fait de savoir que deux bactéries physiquement distantes peuvent échanger leur ADN permet d'envisager que des transferts de résistance puissent avoir lieu dans différents environnements où le contact direct entre bactéries est rendu plus difficile par la complexité ou la viscosité du milieu, comme au sein de l'intestin par exemple.

Enfin, en mettant en lumière un mode de transfert de l'ADN jusqu'alors mal caractérisé, ce travail pourrait aussi à plus long terme ouvrir la voie au développement d'outils thérapeutiques visant à cibler et à inhiber ces mécanismes de transmission de la résistance aux antibiotiques entre bactéries.

Pour en savoir plus : consulter le [dossier Résistance aux antibiotiques](#) sur inserm.fr

Sources

The F pilus serves as a conduit for the DNA during conjugation between physically distant bacteria

Kelly Goldlust^a, Adrien Ducret^a, Manuel Halte^b, Annick Dedieu-Berne^a, Marc Erhardt^{b,c} et Christian Lesterlin^{a*}

a Molecular Microbiology and Structural Biochemistry (MMSB), Université Lyon 1, CNRS, Inserm, UMR5086, 69007, Lyon, France

b Institute for Biology/Molecular Microbiology, Humboldt-Universität zu Berlin, 10115, Berlin, Germany

c Max Planck Unit for the Science of Pathogens, 10117, Berlin, Germany

[PNAS](#), novembre 2023

DOI : <https://doi.org/10.1073/pnas.2310842120>

Contact chercheur

Christian Lesterlin

Directeur de recherche Inserm

UMR 5086 CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1, Microbiologie moléculaire et biochimie structurale

E-mail : christian.lesterlin@ibcp.fr

Téléphone sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



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