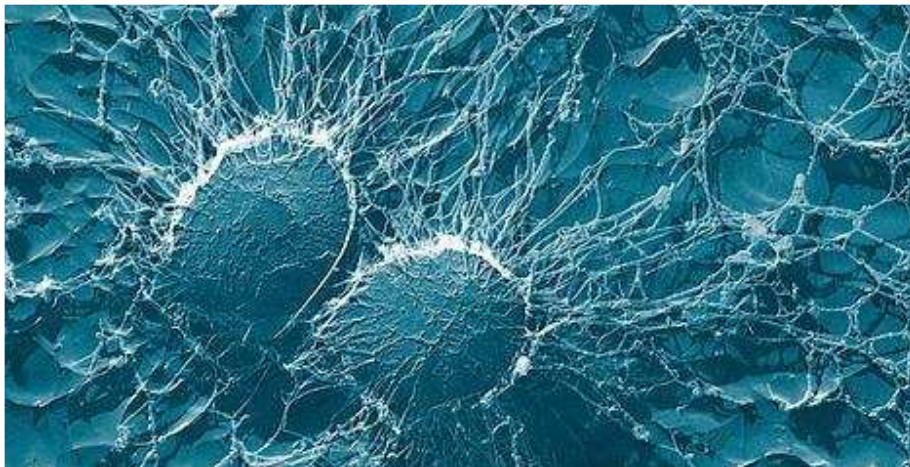


Mort au staphylocoque doré!

Caroline Depecker

Staphylocoque doré. C'est l'une des bactéries le plus souvent rencontrées dans les hôpitaux. (USDA)



Des chercheurs genevois ont identifié plus de 100 molécules potentiellement impliquées dans l'expression pathogène du «Staphylococcus aureus». De nouveaux moyens de lutte contre la bactérie en point de mire

Le staphylocoque doré est l'une des bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées en milieu hospitalier. Ses infections peuvent être mortelles, d'autant plus si la souche est résistante aux antibiotiques. Plutôt que de vouloir tuer ce microbe, ou de l'empêcher de se reproduire, une équipe franco-suisse, emmenée par Patrice François, bactériologiste aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), cherche à en juguler la virulence. Les chercheurs espèrent jouer sur de petites molécules, appelées ARNs régulateurs, qui sont émises lors de l'activation du pathogène. Ils en ont recensé plus d'une centaine, nombre dépassant de loin ce qui était connu jusque-là pour le staphylocoque doré. Leurs travaux viennent d'être publiés dans la revue Plos One.

Une coque blindée avec, à l'intérieur, un chromosome unique accompagné de nombreux ribosomes, ces «machines à décoder» le patrimoine génétique: voilà le portrait-robot d'une bactérie. Pour assurer ses diverses fonctions vitales (respiration, digestion, reproduction...), celle-ci synthétise de nombreuses protéines. Elles sont obtenues comme ailleurs dans le vivant grâce à un ballet moléculaire incessant: l'information génétique codée dans l'ADN du chromosome est copiée sous une autre forme d'instruction génétique, l'ARN messager, qui est amenée à l'usine ribosomiale.

Machinerie cellulaire

Mais la machinerie cellulaire est plus complexe que cela. Avec le développement conjoint d'outils d'analyse moléculaire et de la bio-informatique, les biologistes se sont aperçus que certaines parties non codantes de l'ADN, c'est-à-dire situées entre deux gènes, étaient tout de même transcrites sous la forme de petites molécules agissant comme facteurs de régulation de l'organisme vivant. Le premier ARN régulateur du staphylocoque doré, l'ARN III, a ainsi été découvert en 1988. Et son rôle explicité dix ans plus tard.

«Les bactéries sont équipées d'un système sensoriel assez extraordinaire qui leur permet de sentir les modifications de leur environnement immédiat et de s'y adapter, explique Jacques Schrenzel, médecin responsable du laboratoire de bactériologie des HUG. Lorsqu'elles sont assez nombreuses, un signal moléculaire implique la fabrication de l'ARN III. Celui-ci active ensuite des gènes producteurs de toxines puissantes et diminue l'expression des gènes responsables de l'adhésion aux cellules.» L'infection est engagée. Les bactéries n'adhèrent plus ensemble et peuvent diffuser dans l'organisme hôte pour l'intoxiquer.

Semblables à des chefs d'orchestre, ces petits bouts d'ARN décident de l'intervention ou non des instruments de musique du corps que sont les gènes. Leur intérêt en tant que cibles thérapeutiques est donc évident. Des méthodes prédictives avaient permis de recenser à ce jour une vingtaine de ces régulateurs pour le staphylocoque doré. Pour Patrice François, la démarche doit être exhaustive afin d'identifier les ARN indispensables à l'expression de la virulence bactérienne. C'est ce que le chercheur a fait en analysant l'ensemble des molécules transcrites lors de la croissance d'une souche bactérienne au génome connu.

Quelque 160 ARN candidats potentiels ont été ainsi dénombrés; 25 ont été sélectionnés selon leur position dans le matériel génétique bactérien. Pour juger de l'intérêt de cette sélection, les chercheurs ont soumis la culture microbienne à divers stress (pH, température, présence de sucres ou d'oxydants) mimant les conditions rencontrées dans le corps humain. Le même type d'analyse génomique a été réalisé au début et à la fin de la croissance bactérienne. Résultat: chacun des ARN a vu son expression évoluer à des degrés divers selon le stress appliqué. Une observation qui confirme leur rôle de facteurs de régulation.

«Il y a vingt ans, nous pensions que l'essentiel du fonctionnement cellulaire était écrit dans les gènes, s'exclame François Vandenesch, bactériologiste français responsable du Centre national de référence des staphylocoques. Ces travaux sont un bel exemple montrant qu'il n'en est rien et qu'il y a encore beaucoup à apprendre sur le monde des petits ARN.»

Si cette approche est avant tout fondamentale, peut-elle mener à une alternative aux antibiotiques actuels? L'industrie pharmaceutique ne s'y intéresse pas pour l'instant, préférant concentrer ses efforts sur le développement de vaccins contre le staphylocoque doré. Certains essais thérapeutiques menés sur ces derniers seraient aujourd'hui en phase clinique III, soit la dernière avant leur possible utilisation.

Solutions encouragées

«Toutes les solutions doivent être encouragées, reprend Kathrin Mühlemann, infectiologue à l'Université de Berne. Les vaccins sont la solution préventive la plus intéressante. Mais cela fait maintenant plusieurs années qu'ils sont étudiés, sans résultat probant.» Imaginer un médicament anti-infectieux en jouant sur la virulence de la bactérie est une stratégie intéressante. Celle-ci ne passe pas forcément par l'intervention des petits ARNs: des travaux parus dans la revue Science viennent en effet de révéler la découverte de nouvelles petites molécules, appelées aureusimines, constituant un autre facteur de régulation du staphylocoque doré.

«Cette étude suisse est tout à fait dans la lignée de la biologie moderne qui permet d'avoir, grâce à des outils d'analyse puissants, une vision sans a priori du fonctionnement d'un organisme vivant, conclut François Vandenesch. A l'avenir, le séquençage à haut débit pourra vraisemblablement être appliqué de façon plus systématique, pour le suivi de patients par exemple.»

C'est d'ailleurs la prochaine étape que se sont fixée les chercheurs genevois: tester leur méthode sur des échantillons provenant d'humains ou d'animaux infectés et vérifier in vivo leurs premiers résultats.