

Une avancée dans la compréhension des différences de comportements bactériens in-vitro et in-vivo

Publié le vendredi 8 juin 2018

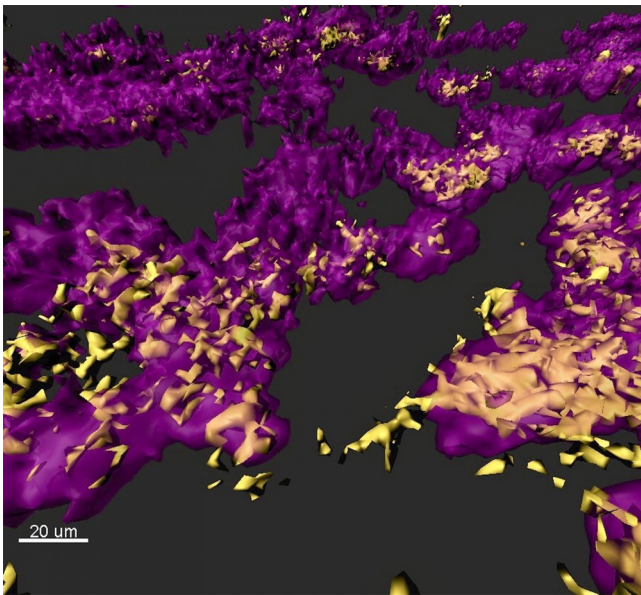
Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Une-avancee-dans-la-comprehension.html>

Une équipe de la *School of Biological Sciences* du *Georgia Institute of Technology* (GT) en collaboration avec le *Texas Tech University Health Science Center*, l'*University of Mississippi Medical Center*, l'*University of California* et différents organismes de recherche Danois, a mis en évidence des différences de niveau d'expression des gènes bactériens, codants pour diverses fonctions métaboliques, en fonction du développement in-vitro ou in-vivo des bactéries [1]. Parmi les gènes identifiés par les scientifiques certains sont impliqués dans les fonctions de communication, de métabolisme mais également de résistance aux antibiotiques. Ces recherches ouvrent des perspectives d'amélioration des modèles d'études bactérien en laboratoire et ainsi une meilleure efficacité des traitements d'infections bactériennes.

Constat et enjeux

Il est d'usage, pour comprendre les infections humaines, de cultiver les bactéries à l'origine de ces infections en laboratoire. C'est à partir des résultats obtenus en conditions in-vitro que les analyses scientifiques sont faites. C'est pourquoi il est nécessaire pour éviter les biais de compréhension, que les modèles et les conditions de manipulations utilisées soient représentatifs des conditions réelles. Or il existe des écarts de résultats qui sont relativement mal compris par les chercheurs, entre les données obtenues in-vitro et in-vivo.

En effet, les gènes bactériens impliqués dans la tolérance aux antibiotique s'expriment beaucoup plus dans l'organisme humain que lorsque les bactéries sont cultivées en laboratoire ou au sein d'organismes modèles comme des souris. L'origine de cette différence d'expression au sein du corps humain n'est pour l'instant pas identifiée, même si les bactéries sont connues pour être fortement affectées par leur environnement. Dans la nature ou au sein de patients infectés, les bactéries peuvent se regrouper avec d'autres communautés bactériennes au sein de structures appelées biofilms, leur permettant de modifier localement leur environnement et de créer des conditions de croissance leurs étant plus favorables.



« Comprendre quels sont les gènes bactériens associés aux résistances antibiotiques s'exprimant particulièrement *in vivo* chez les humains pourrait orienter nos décisions thérapeutiques et l'usage des antibiotiques. » a déclaré Marvin Whiteley, Professeur au sein de la *School of Biological Sciences* du *Georgia Institute of Technology*, Co-Directeur de l'*Emory-Children's Cystic Fibrosis Center* et détenteur de la *Bennie H. & Nelson D. Abell Chair in Molecular and Cellular Biology* à Georgia Tech. « Par exemple, on pourrait prédire une résistance antibiotique d'une communauté pathogène à partir des données d'expression de ses gènes sans avoir le besoin de cultiver de bactéries en laboratoire clinique » ajoute-t-il.

Les apports de l'étude

Dans cette étude [2], financée par le National Institutes of *Health (NIH)*, la *Cystic Fibrosis Foundation* et la *Lundbeck Foundation*, les scientifiques ont utilisé comme modèle la bactérie ubiquitaire *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Cette bactérie, autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, est un pathogène qui peut s'avérer particulièrement dangereux pour les personnes immunodéprimées ou souffrant de pathologies telles que la *mucoviscidose* [4], le diabète ou encore atteints d'obésité. De plus, ce bacille est considéré par le *Center for Disease Control and Prevention* comme une menace particulièrement sérieuse en raison de l'apparition de nombreuses souches multi-résistantes, notamment en milieu hospitalier, responsables d'environ 400 décès par an aux Etats-Unis à la suite d'infection nosocomiales. [5]



Pour cette étude, les chercheurs ont analysé des bases de données de séquences d'ARN issues de différents échantillons. Les premiers provenant d'infections des tissus mous et notamment de poumons de personnes atteintes de mucoviscidose et les seconds d'échantillons provenant de laboratoires de cultures bactériennes. Les séquences obtenues à partir des échantillons de laboratoire provenaient de bactéries ayant été cultivées sous différentes conditions de croissance, comme l'application d'antibiotiques ou la mise en compétitions avec d'autres bactéries. Ces bases de données ont également été complétées avec des séquences provenant d'expériences menées sur des souris, au sein du laboratoire du Professeur Whiteley.

Les scientifiques ont analysé les *transcriptomes*, c'est-à-dire l'ensemble des ARN produits lors de la transcription des gènes, pour connaître quels gènes étaient activés en fonction de l'origine de l'échantillon et des conditions (*in vivo* ou *in vitro*) de croissance des bactéries. Ils ont utilisé une approche de *machine learning* pour identifier de manière systématique la signature transcriptomique qui différencie les bactéries ayant infecté un individu des bactéries ayant été cultivées en laboratoire. Cette méthode a permis d'identifier

spécifiquement un nombre limité de gènes différenciant les transcriptomes des bactéries provenant des deux types d'échantillons in-vivo et vitro.

« Nous avons observé une forte expression des gènes impliqués dans les résistances aux antibiotiques, notamment des gènes codant pour les pompes d'efflux qui extrudent les antibiotiques des cellules, ainsi que pour les enzymes dégradant certains antibiotiques comme l'ampicilline » (antibiotique à spectre large) souligne Daniel Conforth, chercheur au sein du laboratoire Whiteley et auteur principal de la publication. « Il y avait aussi des gènes moins étudiés impliqués dans des résistances aux antibiotiques ; notamment trois liés au transport du zinc dont nos précédents travaux l'ont identifié comme un facteur critique de détermination de la résistance aux antibiotiques ; qui étaient fortement exprimé chez les patient infectés ».

Perspectives futures

Cette étude, malgré le fait qu'elle n'ait été réalisée seulement sur un seul organisme pathogène, ouvre les portes à des développements bien plus importants. Le professeur Whiteley anticipe que cette méthode d'analyse puisse être appliquée et par la suite généralisée à d'autres souches bactériennes. Il insiste sur le fait que les comportements bactériens au cours des infections humaines sont encore peu connus. En parvenant à identifier, mesurer et comparer ces différences avec les comportements observés en laboratoire, il serait alors possible d'en apprendre beaucoup sur les biais existants entre les modèles de laboratoire et la réalité in-vivo, et ainsi adapter les pratiques de culture mais également de traitement des infections.

Pour Daniel Conforth, l'avancée substantielle de cette étude réside dans le fait que « Maintenant que les microbiologistes peuvent réaliser des analyses transcriptomiques de populations bactéries au sein d'une variétés d'infection humaines, il est possible de mieux comprendre comment se comportent les bactéries en conditions cliniques ». Il conclut que « Nous pouvons désormais déterminer où nos modèles de laboratoires parviennent ou non à recréer ces conditions d'infection ».

Rédacteur

Jordan Peyret, Attaché adjoint pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Atlanta, deputy-univ@ambascience-usa.org

Notes

[1]

<http://www.news.gatech.edu/2018/05/22/study-shows-how-bacteria-behave-differently-humans-compared-lab>

[2] Daniel Cornforth, et al., "Pseudomonas aeruginosa transcriptome during human infection," (Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018)

[3] <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pseudomonas-aeruginosa>

[4] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>

[5] <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>