

# Découper l'ADN pour mieux soigner

**REMÈDE** Une nouvelle technique pour rendre les bactéries sensibles aux antibiotiques

► La phagothérapie OGM est la nouvelle arme contre l'antibiorésistance.  
► Elle découpe les gènes délétères dans l'ADN bactérien.  
► Son but ? Que la bactérie redevienne sensible aux antibiotiques.

Séduisante ! C'est le maître mot qui revient pour qualifier cette nouvelle stratégie visant à mettre à mort l'antibiorésistance. Elle exploite les bactériophages, c'est-à-dire les ennemis naturels des bactéries. Rien de neuf, diront certains. Et pourtant si : ces phages sont génétiquement modifiés pour être porteurs de « CRISPR/Cas », l'outil d'édition génétique dernier cri. Cette paire de ciseaux à ADN est capable de rendre les bactéries à nouveau sensibles aux antibiotiques après avoir découpé dans leur génome les gènes responsables de leur antibiorésistance. Mieux encore, ces ciseaux s'en prennent ensuite au phage qu'ils détruisent également. Ainsi, après leur passage, plus de traces ni de virus OGM ni d'antibiorésistance. Cette méthode expérimentale remarquable vient d'être publiée dans la prestigieuse revue *Pnas*.

**Après le passage des ciseaux, plus de traces ni de virus OGM ni d'antibiorésistance**

Précisons d'emblée qu'il s'agit d'une étude *in vitro*, donc en éprouvette, pas d'un essai clinique. Au laboratoire, les auteurs de l'étude ont créé une bactérie *E. Coli* modifiée par l'ajout de trois gènes codant pour des enzymes responsables de la résistance aux antibiotiques – telles les bêta-lactamases à spectre élargi. Ils l'ont ensuite mise au contact du phage adéquat outillé des ciseaux génétiques. Une fois le virus OGM arrimé au récepteur de la paroi bactérienne, ce complexe moléculaire CRISPR/cas a été injecté dans la bactérie où il constitue un redoutable atelage pour détecter facilement les trois gènes étrangers et les découper avec précision.

Cette ablation sélective est rendue possible car le virus utilisé a la spécificité d'être lysogénique. C'est-à-dire qu'« il modifie la bactérie en introduisant dans son génome du matériel génétique codant pour des protéines dont le but est de détruire les gènes étran-

gers à la bactérie et responsables de sa résistance aux antibiotiques », explique le Dr Olivier Denis, chef de clinique en bactériologie à Erasme. *Ainsi amputée de ces gènes délétères, la bactérie redevient sensible aux antibiotiques.* C'est bien là la spécificité de cette nouvelle technique.

Par ailleurs, cette exérèse réduit les possibilités d'échange de gènes résistants à d'autres bactéries, limitant ainsi l'émergence de souches multirésistantes. En effet, l'antibiorésistance peut se développer de deux façons : par mutation génétique ou par l'acquisition de gènes étrangers. « Cette dernière tactique est commune et assez problématique chez les bactéries Gram négatives, comme *E. Coli*. Elles développent alors une résistance très forte

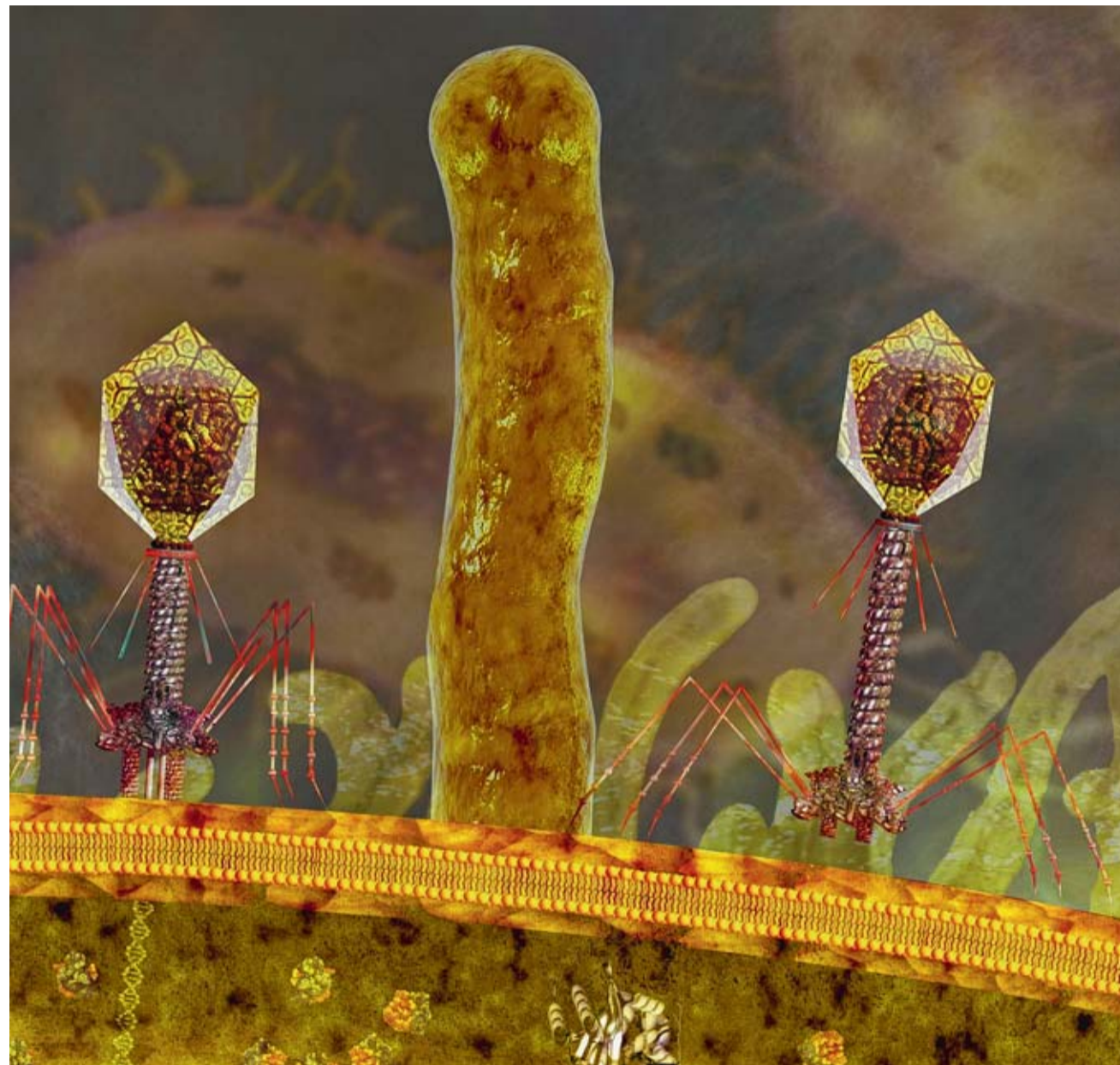
aux antibiotiques et peuvent être responsables de maladies nosocomiales », indique le Dr Denis. De surcroît, après avoir rendu la bactérie à nouveau sensible aux antibiotiques, le complexe CRISPR-Cas se retourne contre le phage et provoque sa destruction. Aucun risque dès lors que le virus n'aille infecter d'autres bactéries saines et utiles au corps (autrement dit, le microbiote). Ce point est primordial. De plus, en éliminant le phage, on ne permet pas aux bactéries survivantes de s'y adapter et de muter leur récepteur en vue de lui être résistante.

Avec de tels avantages, cette phagothérapie OGM se profile comme une arme de choix pour venir à bout de l'antibiorésistance. Aussi, il faut préciser que ces virus attaquent spécifique-

ment les bactéries et en aucun cas les cellules eucaryotes, comme celles qui édifient notre corps. Bien qu'étant à mille lieues du premier essai clinique, pourrait-on envisager que cette technique s'inscrive un jour en thérapeutique hospitalière ? « Pour des infections superficielles ou en cas de colonisation, peut-être que oui. Mais c'est peu probable pour traiter des infections profondes comme les pneumonies », commente le spécialiste.

Quant aux auteurs, ils proposent d'utiliser leur stratégie pour améliorer l'hygiène hospitalière. Qui sait, peut-être que dans l'hôpital du futur, les surfaces et les mains se nettoieront à coups de spray contenant ces virus OGM. ■

LAETITIA THEUNIS



Les bactériophages injectent leur génome dans la bactérie. © BELGA.

## PHAGOTHÉRAPIE

### L'Europe est frileuse

La phagothérapie classique consiste à administrer au patient une sélection de bactériophages naturels pour venir à bout d'une infection microbienne spécifique. Depuis des décennies, elle est d'usage courant en Russie et en Géorgie. Mais pas en Europe, malgré les 25.000 décès annuels liés à l'antibiorésistance. Le cadre réglementaire ne le permet pas. Même en médecine expérimentale, comme pour tenter de soigner les plaies des grands brûlés, les essais sont sporadiques. « Ils ne peuvent se faire que sous le couvert d'Helsinki, avec une déclaration signée du patient. On est clairement dans la zone grise », confie un microbiologiste. Pourquoi ? Tout d'abord, « en l'absence d'essais randomisés contrôlés (donc avec deux groupes de patients malades : l'un recevant le phage, l'autre un placebo), il est impossible d'affirmer que les guérisons obtenues dans les pays de l'Est sont bien dues à la phagothérapie », indique le Pr Xavier Wittebole, chef de clinique en soins intensifs (St-Luc). Par ailleurs, le frein majeur serait pharmaco-économique. Il se chuchote que l'impossibilité de breveter les virus bloque la mise en place d'un cadre légal permettant les essais cliniques et l'usage médical des ennemis naturels des bactéries.

L.T.H.

## AUTRE STRATÉGIE

### Le monitoring des antibiotiques

Hormis le développement de vaccins et la quête de nouveaux antibiotiques spécifiques, une autre stratégie contre l'antibiorésistance est le monitoring des taux d'antibiotiques dans les fluides corporels des patients aux soins intensifs. En effet, atteints de maladies nosocomiales, ils peuvent faire de la rétention d'eau ou en perdre beaucoup. « Dans le premier cas, les antibiotiques sont trop dilués et favorisent l'émergence de résistance ; tandis que dans le second, la dose est à la limite de la toxicité. Pour maintenir le taux d'antibiotique à bon niveau, nous développons un dosage rapide au chevet du patient », précise le Pr Bernard Joris, professeur en physiologie et génétique bactérienne (ULg). Ce projet est en cours.

L.T.H.

# Des levures OGM pour de la morphine sans pavot

**GÉNÉTIQUE** Cette découverte pourrait faciliter la production d'héroïne, ce qui pose problème

Bientôt des brasseries de morphine ? La question est plus sensée qu'il y paraît. En effet, des chercheurs de l'Université de Berkeley ont découvert comment synthétiser des opioïdes à partir de levures génétiquement modifiées et de sucre. Autrement dit, sans avoir recours à la culture du pavot, jusqu'à présent nécessaire à la production de morphine.

Ce travail, publié dans *Nature Chemical Biology*, est une belle avancée scientifique. Grâce à une production de morphine plus pure et plus concentrée, son but est d'ouvrir la voie à des antalgiques moins coûteux et entraînant moins de dépendance par rapport aux médicaments dérivés du pavot. Mais la morphine étant aussi la base de la synthèse d'héroïne, des voix s'élèvent et

demandent une régulation rapide de ce procédé afin d'éviter que le narcotrafic s'en empare.

### Le fruit de 7 ans de recherche

Sept années de recherche en génie génétique ont été nécessaires pour identifier et contrôler les étapes de la synthèse de morphine par levure OGM nourrie au glucose. Jusqu'il y a peu, l'une d'entre elles, cruciale, demeurait inconnue. C'est sur ce chaînon manquant que les auteurs ont mis le doigt. En introduisant des composants génétiques de betterave dans le génome de la levure, ils lui ont fourni les outils enzymatiques permettant de transférer la tyrosine en réticuline. De quoi ouvrir la voie à la synthèse de morphine en bioréacteur : les auteurs se donnent deux ans pour la mettre au point.

Tandis que l'avancée pharmaceutique enthousiasme, le spectre d'un futur boom d'héroïne inquiète. En effet, à la base de la synthèse de cette drogue dure, se trouve la morphine. Pour cet usage illégal, l'opiacé est encore aujourd'hui issu des champs de pavots afghans. L'opium est obtenu en faisant sécher le latex blanc s'échappant des incisions faites dans les fruits. Cette pâte est « très riche en alcaloïdes (dont fait partie la morphine, NDLR), elle en contient jusqu'à 20 %. Une fois obtenue, la synthèse d'héroïne est relativement facile. Il suffit d'avoir quelques casseroles, une source de chaleur et des réactifs tels que le kérosène et l'anhydride acétique », précise le Pr Michel Frédérick, pharmacologue à l'ULg.



Avec cette méthode, les antalgiques seraient moins coûteux et entraîneraient moins de dépendance.

© PIERRE-YVES THIENPONT.

Cette aisance de transformation de morphine en héroïne incite les auteurs à mettre en garde sur la portée de leur découverte, notamment dans le narcotrafic. « Le moment est venu de réfléchir à des moyens d'encadrer ces recherches et de prévenir de possibles abus. » Dans une tribune publiée par la revue *Nature*, des chercheurs de l'Institut de technologie du Massachusetts et de l'Université de l'Alberta au Canada partagent cette inquiétude et appellent à davantage de régulation.

Un même son de cloche est entendu aux cliniques St-Luc (UCL). « Derrière l'objectif louable, il y a un risque de voir tomber ce progrès scientifique entre de mauvaises mains. Comme solution, certains font une proposition séduisante : in-

troduire une signature dans le génome de ces levures productrices de morphine, permettant leur traçabilité. Ainsi, lors d'une saisie chez des narcotrafiquants, cette marque spécifique révélera le labo pharmaceutique d'où vient la fuite. De quoi freiner la tentation de fournir les levures génétiquement modifiées à des mains inappropriées », commente le Pr Emmanuel Hermans, chef du service de neuropharmacologie.

Selon le dernier rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, parmi les 15-64 ans, l'Union compte déjà 1,3 million d'usagers problématiques d'opiacés. Et l'héroïne en est le principal psychotrope. ■

LAETITIA THEUNIS