

Les antibiotiques, une impasse thérapeutique ?

Claude Monneret



Modèle moléculaire de la pénicilline par Dorothy Hodgkin, 1945, Science Museum, Londres. © CC BY-SA 2.0.

Comme l'a souligné Agnès Jacquesy dans son éditorial (p. 1), la situation vis-à-vis des maladies bactériennes est devenue préoccupante et ce, pour deux raisons : la rareté de nouvelles molécules et l'antibiorésistance.

L'une des premières raisons du déclin de la découverte d'antibiotiques est le retrait du domaine des grands groupes pharmaceutiques depuis quelques années. En 1999, Roche fut l'un des premiers à se retirer, puis Bristol-Myers Squibb, Lilly, Abbott et Bayer ne tardèrent pas à en faire autant. Plus près de nous, dans le cadre d'un plan de restructuration, Pfizer ferma son centre de recherche de Sandwich en 2011. Toutefois, avec la menace grandissante des phénomènes de résistance, en dehors des actions des pouvoirs publics (*vide infra*), un virage serait en train d'être pris [1]. Ainsi Roche a conclu un accord avec la compagnie suisse Polyphor pour co-développer un antibiotique macrocyclique et peptidomimétique, le POL 7080, tandis que de leur côté AstraZeneca et Sanofi investissent de nouveau dans ce champ de ruines, en partenariat avec, respectivement, FOB Synthesis en Géorgie (États-Unis) et Fraunhofer-Gesellschaft à Munich (Allemagne). En décembre 2014, Merck s'est

investi à son tour en achetant Cubist Pharmaceuticals, un spécialiste américain des antibiotiques, pour 9,5 milliards de dollars. De cette façon, Merck a inclus dans son portefeuille et son pipeline des composés comme la daptomycine (Cubicin[®]) et le Zerbaxa[™], un antibiotique actif sur les germes Gram négatif. Le Zerbaxa[™] est un composé constitué d'une moitié céphalosporine, le ceftolozane, et d'une autre moitié tazobactame, un inhibiteur de β -lactamase [2].

Comme on le voit sur la *figure 1*, peu de nouvelles molécules sont venues enrichir la panoplie de médicaments en ce domaine après la découverte de la pénicilline. Depuis l'année 2000, soit en quatorze ans, seules huit molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) (voir *tableau*), dont le linézolide, un antibiotique de synthèse de la famille des oxazolidinones, la daptomycine, un lipopeptide cyclique naturel, tous deux actifs seulement sur les germes Gram positif. Plus prometteur, est apparue en 2010 aux États-Unis la ceftaroline (*figure 2*) de Takeda, un antibiotique de la famille des céphalosporines de 5^e génération qui, au départ, s'est montré remarquable pour son activité contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les bactéries Gram positif, tout en ayant une activité à large spectre contre les bactéries Gram négatif. Malheureusement, on sait aujourd'hui que le staphylocoque doré est devenu très rapidement résistant à la ceftaroline par mutations. Il s'agit précisément d'une mutation de cette protéine SARM qui prévient la première étape de l'interaction de la ceftaroline, nécessaire à un changement conformationnel crucial de la protéine de façon à rendre le site actif de la protéine accessible à une seconde molécule [3].

L'une des autres raisons de la diminution drastique du nombre de nouvelles molécules d'intérêt est d'ordre scientifique. En effet, malgré la découverte durant ces vingt dernières années de composés doués d'activité antibiotique, peu appartiennent à de nouvelles classes chimiques (voir *tableau*) ou ont les propriétés requises soit pour devenir des médicaments, soit pour contourner les problèmes de résistance.

Pour découvrir de nouveaux produits susceptibles de sortir des sentiers battus, plusieurs pistes sont à l'étude, principalement dans le milieu universitaire. L'une de ces pistes consiste à explorer le microbiote. C'est ainsi que vient d'être isolé [4], à partir d'une bactérie commensale du vagin des femmes (*Lactobacillus*

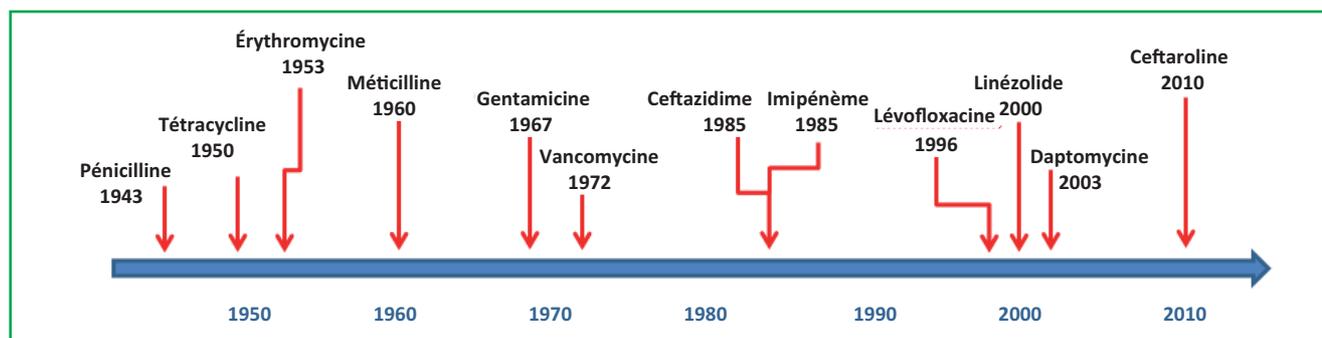


Figure 1 - Principaux antibiotiques mis sur le marché depuis la découverte de la pénicilline.

Tableau - Les principaux antibiotiques mis sur le marché depuis 2000.

Nom générique	Spécialité®	1 ^{ère} AMM	Laboratoire	Classe chimique
Linézolide	Zyvoxid	2000	Pfizer	Oxazolidinone
Méropénème	Méronem	2002	AstraZeneca	Carbapénèmes
Ertapénème	Invanz	2004	Merck	Carbapénèmes
Tigécycline	Tygacil	2006	Wyeth	Glycylglycine
Daptomycine	Cubicin	2007	Eli Lilly puis Cubist	Lipopeptide
Doripénème	Doribax	2009	Janssen-Cilag	Carbapénèmes
Ceftaroline	Teflaro	2010	Takeda	Céphalosporine
Fidaxomicine	Dificlir	2012	Astellas Pharma	Lactone macrocyclique

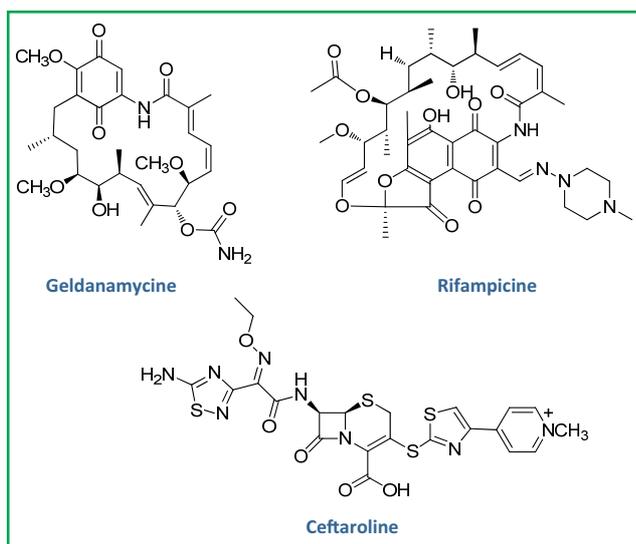


Figure 2.

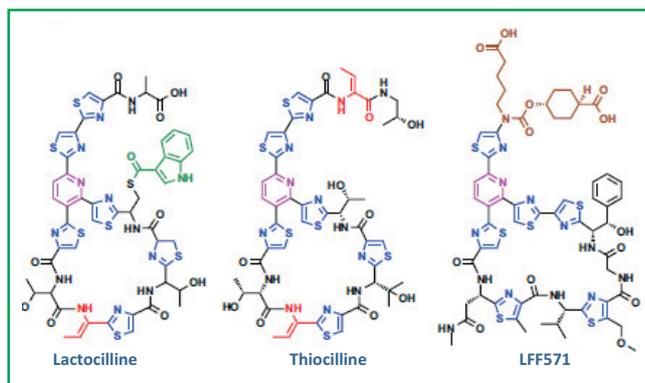


Figure 3.

gasser), un antibiotique thiopeptidique, la lactocilline, proche de la thiocilline préparée par biologie synthétique et du LLF 571 développé par Novartis pour lutter contre les infections dues à *Clostridium difficile* [5] (figure 3).

La biologie synthétique pourrait être une autre approche pour réactiver ce domaine. C'est ainsi qu'en 2002, des chercheurs de Cambridge ont publié la séquence génomique d'une bactérie source d'antibiotiques, *Streptomyces coelicolor* [6]. Ils ont mis en évidence non seulement les programmes génétiques responsables de la biosynthèse des produits naturels connus, mais également un grand nombre de groupes de gènes de biosynthèse, qui seraient susceptibles de produire de nouveaux antibiotiques. Un autre exemple est celui développé par l'équipe de Gerard Wright, qui utilise la résistance aux antibiotiques pour enrichir la collection de bactéries, source d'antibiotiques glycopeptidiques de la

famille des vancomycine et teicoplanine [7-8]. Grâce à cette stratégie, Wright *et coll.* ont isolé un nouveau glycopeptide, la pekiskomycine, de structure générale différente des vancomycine et teicoplanine. De façon similaire, ils ont identifié une nouvelle source de geldanamycine par le biais d'un criblage de résistance à la rifampicine, un antibiotique antituberculeux (figure 2).

Avec la même idée – élargir le champ d'investigation des produits naturels antimicrobiens –, des chercheurs américains de l'Université de Boston ont développé une technologie très innovante pour cultiver des micro-organismes du sol, considérés jusqu'ici non cultivables. Cette technologie repose sur l'utilisation d'une chambre de diffusion placée dans l'environnement naturel du microbe, le sol, et au sein de laquelle la bactérie est ensemencée [9]. Une version miniaturisée, portant le nom de « iChip », permet ainsi l'isolement et la culture de nouveaux microbes, en une seule étape. Un premier antibiotique portant le nom de teixobactine (figure 4) vient ainsi d'être isolé de *Eleiftheria terrae* au sein de la firme NovoBiotic Pharmaceuticals qui exploite le procédé [10]. Ce composé est intéressant à plus d'un titre : il s'agit d'un nouvel antibiotique actif au niveau de la paroi cellulaire des bactéries par un mécanisme différent de celui de la vancomycine et de son analogue semi-synthétique, la dalbavancine ; il est très actif vis-à-vis des bactéries Gram positif type SARM, entérobactéries et *Clostridium difficile*. Chez la souris, on retrouve cette forte activité sur les infections générales et graves (sepsis) dues au staphylocoque doré et résistantes à la méticilline, et sur les infections pulmonaires dues au *Streptomyces pneumonia*.

Les nouvelles entités chimiques pourraient également venir d'une meilleure connaissance du mécanisme d'action ou de l'origine des toxicités secondaires des médicaments déjà sur le marché.

En ce qui concerne la diminution des résistances, ou leur apparition plus tardive, en dehors des méthodes de bon sens comme éviter l'utilisation abusive des antibiotiques, plusieurs approches ont été récemment proposées [11-12] :

- la recherche d'inhibiteurs multi-cibles plutôt que de préconiser les associations de plusieurs antibiotiques ;
- inhiber plusieurs cibles appartenant au même schéma métabolique pour en attendre une synergie ;
- découvrir des inhibiteurs multi-cibles en utilisant du criblage virtuel séquentiel ;
- réexaminer des médicaments existants en les combinant avec des thérapeutiques multi-cibles ;
- enfin, inhiber la formation de facteurs de virulence et booster le système immunitaire.

Sans éliminer complètement l'apparition de résistance, ces approches seraient, selon les auteurs, susceptibles de diminuer les effets des mutations, et pourraient même dans quelques cas restaurer la sensibilité aux antibiotiques.

Selon Brigitte Gicquel, responsable de l'unité de génétique mycobactérienne à l'Institut Pasteur à Paris, l'utilisation de nanoparticules pour délivrer des antibiotiques devrait permettre de les administrer à des doses inférieures ou d'utiliser des antibiotiques

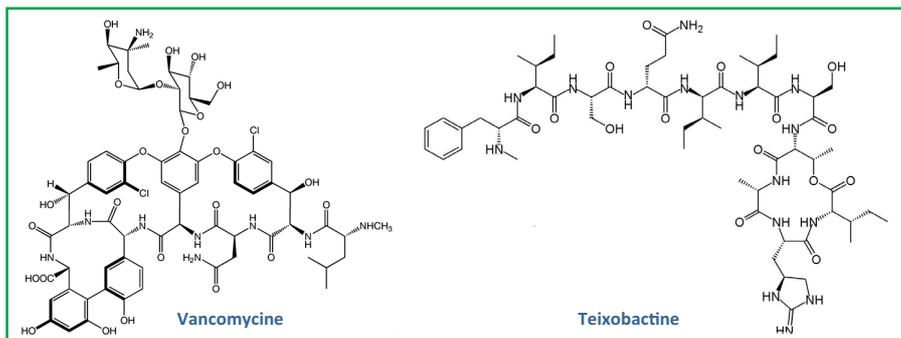


Figure 4.

Complément à l'article paru le mois dernier

Comme cela a été rappelé dans l'article « Le cuivre contre les infections nosocomiales », il a été clairement démontré par de nombreuses études scientifiques menées depuis des décennies que le cuivre est capable d'éradiquer les bactéries les plus résistantes, les moisissures et les virus.

Mis au point par la société Méto & Co installée à Balaruc-les-Bains dans l'Hérault, un mélange de particules de cuivre et de résine serait aussi antibactérien que le cuivre seul ou en alliage. D'où l'idée d'une solution alternative aux équipements en cuivre massif, beaucoup moins coûteuse et moins susceptible d'être la proie des voleurs de métaux.

L'alliage proposé, baptisée MetalSkin Medical®, est durable, résistant aux chocs et à l'abrasion grâce à sa résine de haute qualité. Le métal sous forme de granulats micronisés est associé à un liant polymère et à un catalyseur. L'interaction chimique génère le matériau composite.

Il est appliqué au moyen d'une pulvérisation à froid comme une peinture sur tout type de formes (poignée, interrupteur, robinet...).

• Source : *L'Usine nouvelle*, 18 déc. 2014, 3404-3404, p. 14.

aujourd'hui délaissés, car mal tolérés [13]. À cet égard, le programme NAREB (« Nanotherapeutics for Antibiotic Resistant Emerging Bacterial pathogens ») a été lancé fin février 2014 sur le campus de l'Institut Pasteur. Il réunit quinze partenaires européens. BIOASTER, en collaboration avec des partenaires venant d'Espagne, Belgique, Allemagne et Norvège, est en charge des études de biodistribution et d'efficacité *in vivo* de nanomédicaments ciblant les infections dues aux staphylocoques résistant à la méticilline (SARM). Ce projet est financé par la Commission européenne au sein de son 7^e Programme-cadre pour la recherche.

Parallèlement à ce programme, se développent sur tous les fronts des projets visant à lutter contre ces problèmes d'antibiorésistance, que le professeur Patrice Courvalin considère comme pathologie émergente, ajoutant que ces résistances risquent d'annuler les progrès des vingt ou trente dernières années dans de nombreux domaines médicaux. Ainsi l'Europe a déclaré la guerre à l'antibiorésistance avec le programme ND4BB, « New drugs for bad bugs », développé à l'initiative de l'IMI (Innovative Medicinal Initiative) [14]. Le consortium COMBACTE, qui pilote ce projet d'une durée de sept ans, comprend trente-deux partenaires académiques en Europe, trois partenaires EFPIA (Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques) et quatre coordonnateurs dont AstraZeneca et GlaxoSmithKline. L'un de ses objectifs est de créer un réseau autonome pour le développement de molécules antibactériennes, de favoriser le développement de réseaux de recherche et de laboratoires, d'« aligner » de façon optimale les essais cliniques et les sites investigateurs participant, et enfin d'obtenir des données cliniques et épidémiologiques solides. Augmenter l'efficacité du développement de molécules antibactériennes et mener des essais cliniques avec des méthodologies et un design de pointe constituent un second objectif.

Le programme CHARLI est lui destiné à évaluer chez les nouveau-nés et l'enfant l'incidence et les conséquences économiques et médicales des infections sévères dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une cohorte internationale s'est ainsi constituée entre des pays du sud comme Madagascar et le Sénégal, comprenant les Instituts Pasteur présents dans ces pays et des pédiatres de l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris [15].

Deux autres initiatives françaises en ce domaine : un communiqué de presse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, qui prodigue des conseils pour une

utilisation raisonnée des divers antibiotiques sur le marché, faisant le tri entre antibiotiques ayant un profil inquiétant en termes de risques de résistance, ceux à dispensation contrôlée et enfin ceux dont les indications et le positionnement devraient être actualisés [16] ; la mise en place d'une veille interacadémique (Académies d'agriculture, de médecine, de pharmacie et vétérinaire) permanente, en date de novembre 2014. Tout en rappelant leurs recommandations [17], ces académies plaident pour qu'une approche coordonnée et globale s'installe, aussi bien chez les professionnels de santé, les chercheurs et les pouvoirs publics que chez les patients et les éleveurs de bétail, pour un meilleur usage de cette classe de médicaments.

Références

- [1] An antibiotic comeback?, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2014**, 13, p. 165.
- [2] Zhanell J.J. *et al.*, Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant Gram-negative bacilli, *Drugs*, **2014**, 74, p. 31.
- [3] Fishovitz J. *et al.*, Disruption of an allosteric response as an unprecedented mechanism of resistance to antibiotics, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, p. 9814.
- [4] Donia M.S. *et al.*, A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics, *Cell*, **2014**, 158, p. 1402.
- [5] Laura C. Wieland Brown *et al.*, Thirteen posttranslational modifications convert a 14-residue peptide into the antibiotic thiocillin, *PNAS*, **2009**, 106, p. 2540.
- [6] Bentley S.D. *et al.*, Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2), *Nature*, **2002**, 417, p. 141.
- [7] Wright G., Synthetic biology reviews antibiotics, *Nature*, **2014**, 509, p. 813.
- [8] Thaker M.N. *et al.*, Identifying producers of antibacterial compounds by screening for antibiotic resistance, *Nature Biotechnology*, **2014**, 31, p. 922.
- [9] Kaerberlein T. *et al.*, Isolating "uncultivable" microorganisms in pure culture in a simulated natural environment, *Science*, **2002**, 296, p. 1127.
- [10] Ling L.L., *et al.*, A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance, *Nature*, **2015**, 517, p. 455.
- [11] Oldfield E., Feng X., Resistance-resistant antibiotics, *Trend Pharmacol. Sci.*, **2014**, 35, p. 664.
- [12] Books B.D., Brooks A.E., Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance, *Adv. Drug Deli. Rev.*, **2014**, 78C, p. 14.
- [13] Gicquel B., L'espoir des nanomédicaments et la quête de nouveaux antibiotiques, *Lettre de l'Institut Pasteur*, **2014**, 85, p. 3.
- [14] Rex J.H., ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis, *Nature Reviews Microbiology*, **2014**, 12, p. 231.
- [15] www.charliproject.org
- [16] Communiqué de presse du 18/11/2012 de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française à l'occasion de la Journée européenne de sensibilisation au juste usage des antibiotiques, www.infectiologie.com/site/medias/positions/2012-com_presse-contrrole-antibiotiques.pdf
- [17] « Résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ? Implications nationales et internationales », Communiqué du 18/11/2014, www.acadpharm.org/include/html_acc.php?lang=fr&id_doc=1525&rub=19&zn=30.



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et vice-président de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudio.monneret@curie.fr