

Compléments à l'article « Les antibiotiques et au-delà », C. Monneret et R.A. Jacquesy (*L'Act. Chim.*, 2018, 426, p. 8)

Annexe 1 - Perspectives et alternatives

(version détaillée du paragraphe publié dans l'article)

Comme cela a déjà été signalé en 2016 lors d'un colloque penta-académique sur l'antibiorésistance [1], après plusieurs années de stagnation, on assiste à un léger renouveau dans le domaine des antibactériens. Il s'observe toutefois au sein de classes antibactériennes conventionnelles, comme les pénicillines (témocilline disodique ou Negaban®), les céphalosporines de 3^e et 5^e générations (ceftaroline ou Zinforo® et ceftobiprole ou Mabelio®), de nouvelles combinaisons bêta-lactames et inhibiteurs de β -lactamases (ceftolozane/tazobactam ou Zerbaxa®, ceftazidime/avibactam ou Avycaz®, imipénem/relebactam et méropénème/RPX7009 ou Carbavance®). À citer également, l'arrivée de nouvelles oxazolidinones (tédizolide ou Sivextro®, linézolide ou Zyvoxid®, radezolide, cadazolide et MRX-I), macrolides/kétolides (modithromycine et solithromycine), aminoglycosides (plazomicine), quinolones (nemoxacin, delafloxacine et avarofloxacine), tétracyclines (omadacycline et eravacycline), sans oublier glycopeptides et lipopeptides (oritavancine, télavancine, dalbavancine et surotomycine).

Annexe 2 - Peptides antimicrobiens

(détails sur les peptides développés)

L'un de ces peptides, analogue des magainines, le pexiganan ou Locilex®, a obtenu le feu vert de la FDA en 2015 en usage topique pour le traitement du pied diabétique [2], à l'origine de gangrènes et de leurs séquelles allant jusqu'à l'amputation, voire au décès du patient. La dalbavancine, un lipoglycopeptide, a été approuvée en 2014 aux États-Unis et dans l'Union européenne en 2015 sous le nom de Xydalba® pour les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte, en usage hospitalier [3].

Divers autres peptides antimicrobiens sont en cours d'évaluation clinique, comme la surotomycine (phase III), un lipopeptide cyclique pour les infections compliquées de la

peau et des tissus mous, le CLS001 ou omiganan (phase III) pour le traitement de l'acné, le pT2A ou AB103 (phase III) pour les infections des tissus mous, et cinq autres sont en phase II des essais cliniques [4]. À citer également, la teixobactine qui est un undécapeptide récemment isolé grâce à une nouvelle technologie ingénieuse vis-à-vis des bactéries dites viables mais non cultivables [5]. La teixobactine présente une excellente activité antibactérienne vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) résistant à la méticilline (SARM) et de *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch). Du fait de ses multiples modes d'action, une résistance n'est pas envisagée à court terme [6].

La clavanine-MO développée par des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT) [7] est dérivée d'un peptide antimicrobien naturel, la clavanine A (isolée d'un animal marin) (voir *tableau*). Par ingénierie, en dotant la clavanine d'une séquence spécifique de cinq acides aminés, ces chercheurs ont renforcé son interaction avec la membrane cellulaire et sa capacité destructrice. Ainsi chez la souris, la clavanine-MO se montre capable de tuer des souches de *Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus*, résistantes à la plupart des antibiotiques.

Annexe 3 - Ciblage des toxines bactériennes

(détails sur les toxines ciblées)

Parallèlement, AstraZeneca développe le MEDI-14893 qui est en phase II et qui détruit la toxine alpha de *Staphylococcus aureus*, le rendant ainsi moins invasif [8]. De la même manière, MEDI-3902, également en phase II, développé par MedImmune, bloque les facteurs qui contribuent à la virulence de *Pseudomonas aeruginosa* [9].

Enfin, Bellus Health, une firme canadienne située près de Montréal, développe le Shigamab™ qui cible la toxine de shiga de *Escherichia coli*, tandis que l'anticorps monoclonal AV 0328, développé par la société Alopexx Vaccine, cible les staphylocoques dorés mais aussi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes [10].

Tableau - Activité antibactérienne de la clavanine et de la clavanine-MO (adapté de [7]).

Clavanine A = VFQFLGKIIHHVGNFVHGFSHFV-NH₂ ; Clavanine-MO = FLPII VFQFLGKIIHHVGNFVHGFSHFV-NH₂.

Microorganismes	Concentration minimale inhibitrice ou CMI (µM)			
	Clavanine	Clavanine-MO	Gentamycine	Impénème
<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	6,0	1,5	6,0	0,5
<i>S. aureus</i> (ATCC 29213)	48,0	24,0	1,5	0,5
<i>S. aureus</i> (MRSA) ATCC 33591	12,0	6,0	48,0	12,0
<i>E. coli</i> ATCC 8739	24,0	12,0	0,5	1,5
<i>E. coli</i> KPC positive (1812446)	48,0	6,0	6,0	48,0

- [1] Naas T., Traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) vers une stratégie d'inhibition, Colloque « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer! », 15/06/2016, www.acadpharm.org/dos_public/Programme_colloque_2016_VF3.pdf
- [2] <https://www.drugs.com/history/locilex.html>
- [3] <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dalbavancine>
- [4] Greber K.E., Dawgul M., Antimicrobial peptides under clinical trials, *Cur. Top. Med. Chem.*, **2017**, *17*, p. 620.
- [5] Monneret C., La teixobactine, ou le futur de l'antibiothérapie ?, *L'Act. Chim.*, **2017**, *414*, p. 10.
- [6] Monneret C., Les antibiotiques, une impasse thérapeutique ?, *L'Act. Chim.*, **2015**, *393-394*, p. 9.
- [7] Silva O.N. *et al.*, An anti-infective synthetic peptide with dual antimicrobial and immunomodulatory activities, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, doi: 10.1038/srep35465.
- [8] Mullard A., FDA approves antitoxin antibody, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2016**, *15*, p. 811.
- [9] http://en.pharmacodia.com/web/drug/1_11356.html
- [10] Dossier « Antibiorésistance : la guerre est déclarée! », F. Dupuy Maury (coord.), *Inserm Science & Santé*, **2017**, *37*, p. 24.