

## Des pistes pour de nouveaux médicaments



*Bacillus cereus*. © Inra/Meylheuc Thierry, Ramarao Nalini.

Les antibiotiques ont révolutionné la médecine et permis de sauver des millions de vies. Mais leur usage abusif au cours des dernières décennies a entraîné l'apparition de résistances, au point qu'aujourd'hui ils peinent à traiter certaines infections pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement. Plus que jamais, il est donc primordial de réduire leur usage et, lorsqu'on les utilise, de respecter scrupuleusement les prescriptions. Des consignes que les plans nationaux qui se succèdent depuis 2002 s'efforcent de transmettre, avec plus ou moins de réussite.

### Des bactéries très opportunistes

Trente-deux ans ! Cela semble incroyable, mais c'est en 1987 qu'a été introduite la dernière grande famille d'antibiotiques. Et tous désormais font face à des résistances plus ou moins importantes. Autant dire que lorsqu'en 2006, Merck annonce avoir découvert une nouvelle drogue capable de lutter contre les bactéries à Gram positif, la nouvelle est accueillie avec enthousiasme. Dans un article publié dans *Nature*, des chercheurs d'un laboratoire américain affirment être parvenus à bloquer la voie de synthèse utilisée par les bactéries des genres streptocoques et staphylocoques, pour produire les acides gras (composants essentiels des phospholipides) nécessaires à la fabrication de leur membrane. Or ce processus est indispensable à leur survie. Alors, on sort le Champagne ? Pas si vite. À cette époque, l'Inra, qui travaille sur *Streptococcus agalactiae*, constate que cette bactérie pathogène

opportuniste est capable de fabriquer sa membrane en utilisant les acides gras de l'environnement. Elle est même capable de récupérer ceux qu'elle trouve chez son hôte ! En clair, elle n'a pas besoin de synthétiser elle-même ces composants pour fabriquer sa membrane, ce qui en outre constitue une importante économie d'énergie. En 2009, les chercheurs publient à leur tour dans *Nature* les résultats de leurs recherches [1]. Fin de l'histoire ? Pas du tout, car si le nouvel antibiotique n'est pas efficace contre les streptocoques, il pourrait très bien fonctionner contre les staphylocoques dorés (*S. aureus*). C'est en tout cas ce qu'annoncent certains scientifiques et des startups du secteur pharmaceutique, qui affirment (encore) que ces bactéries synthétisent une molécule d'acide gras exclusive et indispensable qu'elles ne peuvent récupérer de leur environnement. Dans ce cas, le blocage de la synthèse pourrait fonctionner ? Malheureusement, ce n'est pas si simple, comme vont le montrer les chercheurs de l'Inra. Ils constatent qu'effectivement,

lorsqu'elles sont stressées, les bactéries ont du mal à utiliser les acides gras de l'environnement. Elles seront donc sensibles (au moins partiellement) à l'antibiotique. Mais en l'absence de stress au contraire, elles se révèlent capables d'utiliser les acides gras disponibles dans l'environnement pour constituer leur membrane, comme le font les streptocoques. Ce qui signifie que lorsque des bactéries ne sont pas soumises à des stress, elles peuvent tout à fait se multiplier en exploitant les acides gras environnants et s'échapper de l'antibiotique !

Mais alors pourquoi ne pas provoquer un stress chez ces dernières, qui les rendrait vulnérables à l'antibiotique ? C'est l'objet des recherches menées aujourd'hui à l'Inra avec déjà des résultats prometteurs. Lors de tests *in vitro*, les scientifiques sont parvenus à induire un stress chez *S. aureus*, interrompant ainsi son approvisionnement en acides gras extérieurs. Une autre méthode est à l'étude, là encore encourageante, qui vise à couper la voie d'utilisation des acides gras de l'environnement, pour empêcher les bactéries non stressées de former leur membrane. Ces deux stratégies sont envisagées dans le cadre d'un traitement combinatoire associant le blocage à la fois de la synthèse des acides gras et des voies d'approvisionnement extérieures. Les premiers tests pourraient démarrer en 2019.

### Vers une nouvelle génération d'antibiotiques ?

Les antibiotiques sont des tueurs en série. Ils ont tous été conçus pour cibler les mécanismes de survie des bactéries. Conséquence, lorsqu'ils sont lâchés dans l'organisme, ils éliminent sans distinction toutes celles qu'ils rencontrent, qu'il

s'agisse des pathogènes ou des bactéries qui vivent en bonne entente dans notre microbiote. On l'a vu, ce comportement conduit à une dysbiose<sup>(1)</sup> et se traduit par l'émergence de résistances, y compris chez les espèces commensales<sup>(2)</sup>. Mais une équipe de l'Inra a peut-être trouvé un moyen d'éviter cette hécatombe grâce à un nouveau mécanisme d'action de l'antibiotique. Lorsque nous sommes infectés par une bactérie, notre corps déploie un arsenal de défenses immunitaires pour combattre l'agresseur. Ironiquement, ce sont les protéines que la bactérie ciblée produit pour se défendre qui la rendent pathogène ! Les chercheurs ont donc imaginé un moyen d'inactiver ces protéines, autrement dit de priver la bactérie pathogène de ses armes. La méthode est innovante car pour la première fois, l'antibiotique n'est pas conçu pour tuer le pathogène mais pour permettre aux défenses immunitaires de s'en charger plus facilement. Et le mécanisme présente un autre intérêt : comme il cible des protéines utiles uniquement en cas d'infection, il n'affectera pas les bactéries commensales. Et pour cause, n'étant pas visées par les défenses de l'hôte, elles n'ont aucune raison de les exprimer. Et ces protéines ne sont pas essentielles à leur survie. Ainsi, le traitement n'aura aucune conséquence s'il est administré hors infection, ce qui devrait permettre d'éviter l'émergence de résistances en cas de métaphylaxie<sup>(3)</sup>. Les chercheurs ont déjà identifié une source de production de protéines et développé plusieurs molécules susceptibles de les cibler. Lors de tests *in vitro*, l'une d'entre elles a démontré son efficacité pour désarmer plusieurs bactéries pathogènes, parmi celles qui présentent aujourd'hui le plus haut niveau de résistance aux antibiotiques. Il va falloir maintenant confirmer ces bons résultats lors de tests *in vivo*, sur des insectes dans un premier temps, les chercheurs s'efforçant de limiter autant que nécessaire les tests sur les mammifères.

### La chasse aux molécules

Les bactéries produisent des molécules qui sont utilisées depuis des décennies pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques ou antitumorales. La streptomycine par exemple, un antibiotique introduit en 1943, est issue de la bactérie *Streptomyces griseus*. Jusqu'à récemment toutefois, on ne parvenait à isoler qu'un petit nombre de molécules actives, à partir d'une même espèce de *Streptomyces*. Mais grâce aux progrès récents réalisés dans l'analyse génomique, les chercheurs ont découvert que ces bactéries disposaient en fait de vingt à quarante gènes ou groupes de gènes potentiellement capables de produire des molécules actives !

Et les bonnes nouvelles ne s'arrêtent pas là. Si tous les *Streptomyces* partagent un petit nombre de ces gènes en commun, chaque espèce dispose de gènes uniques, ce qui augmente encore la diversité des molécules potentiellement produites. La variété est telle qu'à chaque fois que les chercheurs effectuent un nouvel isolat, ils découvrent de nouveaux gènes. À ce jour, quelque 600 espèces de *Streptomyces* ont été identifiées, mais la réserve semble inépuisable ! Elle apporte déjà des résultats, puisque les chercheurs de l'Inra et de l'Université de Lorraine ont identifié une nouvelle molécule de la famille des macrolides présentant des activités antitumorales.

**Patricia Pineau**  
Décembre 2018

• Source : Dossier de presse Inra, 08/11/2018.

<sup>(1)</sup>Dysbiose : déséquilibre de l'écosystème bactérien (aussi appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme, notamment le corps humain.

<sup>(2)</sup>Les bactéries commensales sont des bactéries vivant des déchets qui se trouvent à l'extérieur de nos tissus (peau, muqueuses de la bouche, de la gorge et du reste du système digestif).

<sup>(3)</sup>Métaphylaxie : prise en charge thérapeutique ou « suivi » d'un patient après une maladie survivante.

[1] Brinster S., Lamberet G., Staels B., Trieu-Cuot P., Gruss A., Poyart C., Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens, *Nature*, **2009**, 458(7234), p. 83.



Colonies de *Streptomyces ambofaciens*. © Inra/ Pierre Leblond.

Retrouvez-nous en ligne !  
**lactualitechimique.org**  
Archives, actus, photothèque...