



Un nouvel arsenal pour le combat contre les bactéries résistantes

Publié le vendredi 9 mars 2018

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Un-nouvel-arsenal-pour-le-combat.html>

« Les antibiotiques, c'est pas automatique », « Utilisés à tort, ils deviendront moins forts. » Nous connaissons tous ce slogan par cœur... Et pourtant, un [rapport de l'OCDE](#) publié en novembre dernier montre que la France est un des plus mauvais élèves dans le monde en termes de consommation d'antibiotiques. Les Français consomment 50% d'antibiotiques en plus que la moyenne de l'OCDE et sont les deuxièmes plus gros consommateurs après la Grèce. Outre le coût pour l'assurance maladie, cette surconsommation d'antibiotiques représente aujourd'hui un réel risque de santé publique en participant à l'augmentation de la vitesse d'apparition de bactéries résistantes à tous les antibiotiques dont l'usage est autorisé chez l'être humain.

Les premières molécules antibiotiques identifiées par l'être humain, le salvarsan en 1907 et la pénicilline en 1928 [1], sont des substances naturelles libérées dans l'environnement par des champignons afin de lutter contre la prolifération des bactéries. Pour survivre à ces molécules les bactéries ont donc dû s'adapter et développer des mécanismes de résistance. L'apparition de résistances aux antibiotiques est un phénomène parfaitement naturel et prévisible.

La menace auquel doit faire face aujourd'hui l'humanité est liée à ce phénomène d'adaptation naturelle exacerbé par le fait qu'êtres humains et animaux ne métabolisent pas certains antibiotiques. Ceux-ci se retrouvent ensuite dispersés dans l'environnement à des concentrations auxquelles ils ne sont plus efficaces, augmentant ainsi le risque d'apparition de résistance. Enfin, les bactéries ont la possibilité de transmettre leur matériel génétique à d'autres individus que leur descendance voire même à d'autres espèces de bactéries par le biais de phénomènes appelés transduction et conjugaison, rendant la diffusion d'une résistance à un antibiotique impossible à contrôler.

Des bactéries résistantes à tous les antibiotiques connus font depuis quelques années leur apparition dans le monde entier. Le développement d'antibiotiques étant une activité à **faible rentabilité** pour les industries du médicament [2], le nombre de molécules développées pour un usage chez l'homme est en chute libre depuis les années 80.

La situation est tellement critique qu'en 2016, l'assemblée générale des Nations Unis a émis une résolution pour faire de la lutte contre l'antibiorésistance une priorité mondiale. Dans ce cadre, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en septembre dernier une [liste de 12 pathogènes](#) classés selon 3 classes de priorité : Critique, Haute, Moyenne et pour lesquels il est urgent de mettre au point de nouveaux antibiotiques différents de ceux actuellement en cours de développement clinique. C'est l'objectif des travaux publiés récemment par une équipe de la Rockefeller University dirigée par Sean Brady.

Identifier de nouveaux composés antibiotiques naturels à l'aide des outils informatiques modernes

L'équipe de chercheurs menée par Sean Brady a [publié](#) le 12 Février dernier dans la revue Nature Microbioloy la découverte d'une nouvelle classe d'antibiotiques à l'aide d'une méthode innovante qui consiste à séquencer le métagénome du sol par une approche dite par homologie. Le métagénome correspond à l'ensemble du génome des organismes vivant dans un milieu. [3]

Les chercheurs ont étudié une famille d'antibiotiques déjà connue mais peu représentée dans la pharmacopée moderne, les antibiotiques calcium-dépendants, qui présentent l'avantage d'avoir une action sur différents composés responsables de la formation de la paroi cellulaire des bactéries Gram + [4]. Une autre particularité des composés de cette famille d'antibiotiques est qu'ils sont synthétisés de manière peu conventionnelle par des Non Ribosomal Peptide Synthetases (NRPS) du fait de leur petite taille et de la présence d'acides aminés exotiques dans leur séquence (par exemple le 3-hydroxyl aspartic acid). [5]. L'équipe de chercheurs a donc recherché des groupes de gènes dans le métagénome issu d'une collection de sol de plusieurs Etats Américains [6] qui présentent des séquences indiquant une production par NRPS. Ils ont ensuite comparé les groupes de gènes identifiés à des gènes produisant des antibiotiques calcium-dépendant.

Parmi ceux-ci, figurent un groupe de gènes, présents dans plusieurs familles de microorganismes (19%), capables de synthétiser une famille d'antibiotiques calcium-dépendant encore inconnue, les Maladicines. Elles sont efficaces contre une famille de bactéries classée comme Haute priorité par l'OMS, le staphylocoque doré résistant à la Vancomycine et à la Méthicilline, et contre le streptococcus pneumoniae dont la souche résistante à la Pénicilline est classée comme Priorité moyenne par l'OMS. Les essais des chercheurs pour faire apparaître des résistances à ce composé se sont montrés pour le moment infructueux ce qui est un bon signe pour le développement de ces nouveaux composés pour un usage chez l'Homme.

Cette nouvelle approche combinant séquençage haut débit et métagénomique montre que des antibiotiques naturels restent à découvrir. Leur résultats montrent par ailleurs que seuls 13 % des gènes comprenant des séquences NRPS sont aujourd'hui connus ce qui laisse encore une marge importante pour la découverte de nouveaux produits inconnus. Ce qui est une bonne nouvelle pour la société Lodo Therapeutics qui exploite les résultats issus de la recherche du Pr. Brady !

Rédacteur

- Damien Colin, Attaché adjoint pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Boston, deputy2-inno@ambascience-usa.org

Notes

[1] http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/

[2] Les raisons de cette faible rentabilité sont un coût de vente relativement faible, le fait que les traitements soient à prise unique ou de courte durée, les faibles volumes de vente associés au risque de classification comme antibiotique de dernier recours ou à l'apparition rapide de résistance à l'antibiotique

[3] Dans le cas présent l'ensemble des microorganismes (champignons, bactéries etc...) présents dans le sol.

[4] Les bactéries sont classées en deux familles, les bactéries à Gram+ qui possèdent une paroi cellulaire avec un peptidoglycane et les bactéries Gram – qui n'en possèdent pas

[5] Habituellement les peptides sont produits par la machinerie cellulaire appelée Ribosome

[6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577994?dopt=Abstract>