



Infection d'un tissu organoïde bronchique humain (contacts cellulaires colorés en violet) par le germe *Pseudomonas aeruginosa*.

© Dr. Benoit-Joseph Laventie, Biozentrum, Universität Basel.

Chasse aux bactéries

Recherche Les bactéries résistantes alarment le monde entier. De plus en plus souvent, les antibiotiques sont moins efficaces qu'ils ne le devraient. Des scientifiques entendent désormais donner un nouvel élan à la recherche d'antibiotiques et de traitements performants – avec une approche innovante.

Eva Mell

Sir Alexander Fleming nous avait pourtant prévenus. Dès 1945, le bactériologiste déclarait: «M. X a mal à la gorge. Il achète de la pénicilline et en prend, pas assez pour tuer les streptocoques, mais suffisamment pour leur apprendre à y résister.» Alexander Fleming venait de recevoir le prix Nobel pour sa découverte de cet antibiotique. Dans son discours de remerciement, il a mis en garde contre les conséquences d'une utilisation irréfléchie. Il a poursuivi: «Il infecte alors sa femme. Mme X contracte une pneumonie et est soignée avec de la pénicilline. Les streptocoques étant désormais résistants aux antibiotiques, le traitement ne fait pas effet. Mme X meurt.» [1]

Bien d'autres personnes que cette Mme X fictive sont mortes depuis que Sir Fleming a exposé son scénario catastrophe.

Un problème de résistance mondial

1,27 million de décès en une année. Parce que les antibiotiques ne sont plus aussi efficaces qu'ils le devraient. Tel est le bilan de l'étude «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» [2] publiée cette année. Pour la première fois, une équipe de recherche a collecté et analysé des données sur l'antibiorésistance et ses conséquences dans le monde entier.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est, elle aussi, consciente du problème depuis longtemps et estime qu'il est principalement dû à un recours inapproprié et excessif aux antibiotiques. Elle classe la résistance antimicrobienne parmi les dix plus grandes menaces pour la santé publique dans le monde [3].

De même, Prof. Nina Khanna, infectiologue et hygiéniste hospitalière à l'Hôpital universitaire de Bâle, rencontre régulièrement des agents pathogènes résistants ou multirésistants. Elle est confrontée à des échecs thérapeutiques dus à l'apparition de résistances, mais aussi au fait que les bactéries ne sont pas éliminées malgré un antibiotique approprié.

La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 a marqué un tournant dans l'histoire de la médecine. Il en faut à présent un autre.

Combien les agents pathogènes résistants aux antibiotiques provoquent-ils de décès par an en Suisse? Elle ne connaît pas la réponse: «Nous ne collectons pas les chiffres exacts.» Une chose est sûre, la Suisse s'en sort bien en comparaison internationale. Dans notre pays, on prescrit moins d'antibiotiques que la moyenne européenne [4] et les germes résistants sont comparativement moins présents [2]. Il n'en reste pas moins que le problème est mondial, son évolution inquiétante et qu'en Suisse aussi, on en meurt.

Les projets de scientifiques suisses

La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 a marqué un tournant dans l'histoire de la médecine. Il en faut à présent un autre, pour que les infections bactériennes puissent à nouveau être combattues plus efficacement. Christoph Dehio, professeur au Biozentrum de l'Uni-

versité de Bâle, biologiste spécialiste des maladies infectieuses et directeur du Pôle de recherche national «Approches novatrices pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques» (PRN Anti Resist) [5], y travaille. Des scientifiques de différentes disciplines associent leurs compétences dans ce pôle: biologie, ingénierie, chimie, informatique, sans oublier la recherche clinique et translationnelle dirigée par Nina Khanna.

L'équipe de recherche entend lutter contre la crise mondiale des résistances en trouvant de nouveaux antibiotiques et en mettant en place des méthodes de traitement innovantes. Un objectif ambitieux lorsque l'on sait que de moins en moins de nouveaux antibiotiques sont découverts. Ce que dit l'OMS à ce sujet: «Le pipeline clinique de nouveaux antimicrobiens est à sec.» [3] Comment alors rendre sa force d'innovation à la recherche? En changeant de paradigme. Rien de moins.

Et si, dès le départ, les conditions en laboratoire étaient plus proches de celles du corps humain que ce qui est le cas actuellement?

Repenser la recherche in vitro

Depuis Sir Fleming, la découverte d'antibiotiques repose en effet avant tout sur des essais in vitro dans une large mesure artificiels. C'est dans une boîte de Pétri, dans des conditions très éloignées de celles dans le corps humain, que le lauréat du prix Nobel a découvert par hasard l'action antibiotique de la pénicilline, alors qu'il étudiait des staphylocoques.

Mais Christoph Dehio souligne: «Cette approche peut nous faire passer à côté de médicaments efficaces parce qu'ils ne sont que faiblement actifs dans le milieu artificiel in vitro.» Il cite l'exemple du développement du céfidérocol [6]: «Il est peu efficace in vitro parce que le support standard est trop riche en fer. Mais cet antibiotique agit très bien dans le corps humain, où l'environnement est pauvre en fer et où il est absorbé par les systèmes bactériens d'accumulation du fer.» Et d'expliquer qu'il n'est efficace in vitro qu'après élimination du fer dans le milieu standard.

Dans le cas du céfidérocol, les chercheurs savaient dès le départ qu'ils devraient procéder à cet ajustement pour obtenir l'effet souhaité. Mais que se passerait-il si l'on rapprochait

PRN Anti Resist

La direction centrale et l'administration du Pôle de recherche national (PRN) «Approches novatrices pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques» (Anti Resist) sont basées au Biozentrum de l'Université de Bâle. Le réseau comprend des scientifiques de l'Université de Bâle, de l'Hôpital universitaire de Bâle, de l'EPF de Zurich, de l'EPF de Lausanne, de l'Université de Zurich, de l'Hôpital universitaire de Zurich, de l'Université de Lausanne et de l'Université Ben-Gourion à Beer-Sheva, Israël. Informations complémentaires: www.nccr-antiresist.ch



Christoph Dehio est directeur du PRN Anti Resist «Approches novatrices pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques».

les conditions en laboratoire de celles du corps humain? Christoph Dehio est convaincu que l'on réussirait alors à trouver des antibiotiques et des méthodes de traitement entièrement nouveaux.

C'est pourquoi il prône un changement de paradigme en faveur de la recherche centrée sur le patient. Avec le reste de l'équipe du PRN Anti Resist, il veut décrypter aussi précisément que possible les conditions dans lesquelles les pathogènes se propagent dans le corps humain. «Pour l'instant, nous recueillons des échantillons de patients afin de comprendre ce qui se passe lors d'une infection», explique-t-il. Nina Khanna, chargée de cette collecte avec son équipe, ajoute: «Les échantillons nous permettent d'examiner avec attention l'environnement des infections. Nous voulons

connaître les cellules impliquées et savoir par exemple si elles hébergent les bactéries, si les pathogènes sont présents de manière intracellulaire.» Elle explique que les scientifiques vérifient aussi si un médicament parvient en quantité suffisante à l'agent pathogène, entre autres. Dans le cas contraire, le traitement peut échouer alors que l'antibiotique est en principe efficace.

Recherche en trois phases

L'approche centrée sur le patient doit donc permettre de découvrir des antibiotiques et de trouver de nouvelles méthodes thérapeutiques plus efficaces. Nina Khanna, Christoph Dehio et les autres scientifiques y travaillent depuis 2020. Ce projet soutenu par le Fonds national suisse, d'une durée de douze ans, est divisé en trois phases de quatre ans: la phase 1 est en cours depuis 2020. Elle met l'accent sur la collecte et l'analyse d'échantillons de patients avec les quatre agents pathogènes à étudier: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Brucella melitensis* (voir encadré). Les données obtenues serviront au développement de modèles de laboratoire imitant les conditions du corps humain. Dans la phase 2, ceux-ci seront utilisés pour mettre au point de nouvelles substances actives et des méthodes de traitement alternatives. Dans la phase 3, les scientifiques souhaitent commencer à mettre en pratique les innovations et concepts.

Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques

La Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques a lieu du 18 au 24 novembre 2022. Elle a pour but de mieux faire connaître le phénomène mondial de résistance aux antibiotiques. Informations complémentaires: www.who.int/fr/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week

Quatre agents pathogènes dans la ligne de mire

Le Pôle de recherche national Anti Resist étudie quatre agents pathogènes bactériens:

Escherichia coli: cette bactérie à Gram négatif est courante dans l'intestin humain. La plupart des souches d'E. coli sont inoffensives, mais de nombreux variants pathogènes provoquent des troubles graves en dehors de l'intestin: infections urinaires, intoxications alimentaires, choc septique ou méningite, notamment. Les E. coli résistants aux antibiotiques sont de plus en plus fréquents. L'OMS considère que les souches résistantes aux carbapénèmes sont une priorité absolue dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques.

Pseudomonas aeruginosa: cet agent pathogène à Gram négatif humain est souvent isolé dans les infections hospitalières qui engagent le pronostic vital, comme les pneumonies, les septicémies, les brûlures et les infections des plaies. Les infections aiguës et chroniques sont associées à un taux de mortalité élevé, les personnes immunodéprimées et les patients atteints de mucoviscidose sont particulièrement vulnérables. En raison de sa résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques et de sa résistance croissante à tous les autres antibiotiques disponibles, Pseudomonas aeruginosa est devenu une menace majeure pour la santé humaine. L'OMS a en particulier classé les souches résistantes aux carbapénèmes dans la catégorie des agents pathogènes critiques.

Staphylococcus aureus: cette bactérie à Gram positif est l'un des agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les infections bactériennes chez l'être humain. Elle pro-

voque des pneumonies, des septicémies, des infections cutanées et des infections profondes – tissus mous, articulations, os et valves cardiaques, entre autres. Même en l'absence de résistance, les infections profondes constituent un défi majeur et sont difficiles à soigner. Le Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) a d'abord posé problème dans les infections hospitalières, mais son incidence y est passée de 13% en 2004 à 5% en 2021. En revanche, elle a légèrement augmenté dans le secteur ambulatoire, c'est pourquoi le SARM n'est désormais plus seulement un enjeu dans la médecine hospitalière. Il était la seule combinaison agent pathogène-médicament de l'étude «Global burden of antimicrobial resistance in 2019» pour laquelle plus de 100 000 décès dans le monde étaient imputables à une résistance.

Brucella melitensis: par contact avec des animaux ou des aliments infectés, cet agent zoonotique à Gram négatif provoque la brucellose chez l'être humain. Cette maladie généralement chronique affaiblit l'état général et peut avoir différents foyers infectieux (infections articulaires ou de la colonne vertébrale, méningite, etc.). Malgré un traitement antibiotique combiné de longue durée, les échecs thérapeutiques sont fréquents (5-15%) et contribuent à la morbidité. La brucellose est endémique dans certaines régions du monde, comme le sud de l'Europe et le Moyen-Orient.

Sources: nccr-antiresist.ch, anresis.ch/fr, who.int/fr, www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext

L'équipe se trouve pour l'instant au milieu de la phase 1. La pandémie a entraîné des retards dans la collecte d'échantillons de patients dans certains domaines. «Nous persévérons et l'étude devient multicentrique afin d'en recueillir davantage», indique Nina Khanna, qui instaure actuellement une collaboration avec l'Hôpital universitaire de Zurich à cette fin.

Les objectifs des scientifiques

Anna Conen, privat-docente et infectiologue à l'Hôpital cantonal d'Aarau, suit ces recherches avec intérêt. «En raison de l'augmentation rapide de l'antibiorésistance des bactéries,

Les scientifiques souhaitent transformer radicalement la recherche in vitro, sans pour autant la compliquer inutilement.

J'espère que de nouveaux traitements antibiotiques et de nouvelles classes de substances seront rapidement développés, mais aussi que des approches thérapeutiques innovantes seront mises au point pour le traitement des maladies infectieuses bactériennes», dit-elle à propos du PRN Anti Resist. Elle estime que l'approche centrée sur le patient est la bonne:

«Ce qu'il y a de fascinant avec les bactéries, c'est que la transition entre colonisation, infection et maladie est fluide», explique-t-elle. Et d'ajouter: «Quels sont les facteurs qui permettent ou favorisent ces passages d'un stade à l'autre et comment pouvons-nous les contrer?» Elle est convaincue que nous devons nous intéresser davantage à ce qu'il advient des bactéries chez les patients et patientes et ce, jusqu'au niveau moléculaire.

Les scientifiques souhaitent transformer radicalement la recherche in vitro grâce aux résultats de l'analyse des échantillons de patients, sans pour autant la compliquer inutilement. Ils misent délibérément sur une série de modèles de laboratoire, indique Christoph Dehio: «Nous traduisons les connaissances tirées du matériel des patients en modèles qui ne représentent chaque fois que les aspects pertinents.» En d'autres termes, pour les questions complexes, il peut s'agir d'organoïdes, des structures créées artificiellement et qui imitent des organes. Ce type de modèles pourrait par exemple faciliter la compréhension des effets négatifs d'un médicament efficace sur l'organisme humain. Le biologiste spécialiste des maladies infectieuses explique que pour répondre à d'autres questions, une modification du milieu de culture suffit. Au lieu du support standard, on pourrait par exemple utiliser de l'urine artificielle pour imiter les conditions dans le corps humain pendant une infection bactérienne des voies urinaires.



© <https://www.youtube.com/watch?v=NpeQwI2W33M>

Nina Khanna est infectiologue et hygiéniste hospitalière à l'Hôpital universitaire de Bâle et dirige la recherche clinique et translationnelle au PRN Anti Resist.

Christoph Dehio, Nina Khanna et les autres parviendront-ils à provoquer un changement de paradigme en douze ans? Christoph Dehio ne peut et ne veut rien promettre, mais il déclare: «Cela devrait nous suffire pour donner l'impulsion nécessaire au lancement de premiers nouveaux principes actifs.» Nina Khanna explique: «Si notre nouvelle approche débouche sur la découverte d'une substance intéressante, le but est de la tester sur des patientes et patients dans le cadre d'une étude prospective. J'espère que nous y arriverons.» Anna Conen, l'observatrice extérieure, ajoute: «Il y a une chose dont je suis sûre: c'est précisément le genre de recherches qui a fondamentalement transformé la médecine ces dernières décennies.»

Échanges avec l'industrie

Mais même si les scientifiques rencontrent le succès, il restera un défi à surmonter: il faut que la Big Pharma ait envie d'adopter les nouvelles approches et de poursuivre l'étude de nouveaux mécanismes d'action à la fin du pôle de recherche. C'est pourquoi l'équipe pense déjà à la translation et encourage les échanges avec l'industrie [7].

Il s'agit d'un point important: en effet, si le pipeline de nouveaux antibiotiques est à sec, ce n'est pas seulement parce que l'approche actuelle est au point mort. Ce domaine intéresse actuellement trop peu l'industrie, car il ne rapporte pas suffisamment [8]. Cette indifférence existait d'ailleurs déjà à

l'époque d'Alexander Fleming. Il a fallu attendre douze ans après sa découverte pour que deux chimistes se préoccupent de sa pénicilline, en temps de guerre, alors que les gens étaient particulièrement vulnérables. L'histoire des antibiotiques pouvait enfin commencer. Elle pourrait à présent s'enrichir d'un nouveau chapitre.



Références

Liste complète des références sous www.bullmed.ch ou via code QR