

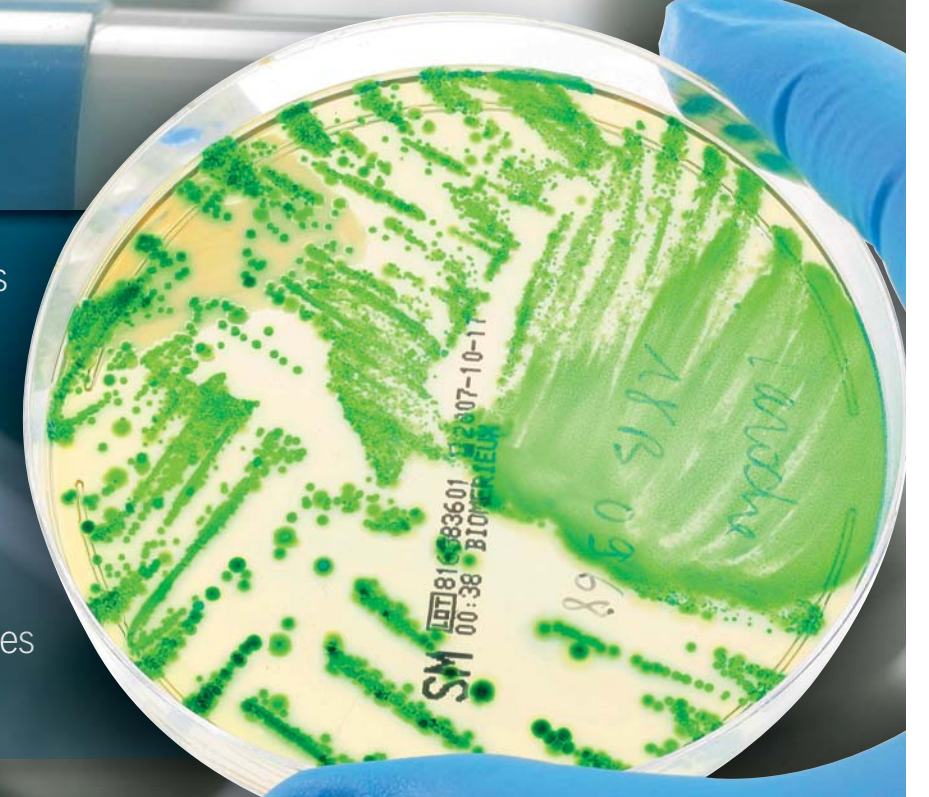
PHARMACOLOGIE

Par Marine Corniou

3 nouvelles armes contre les bactéries

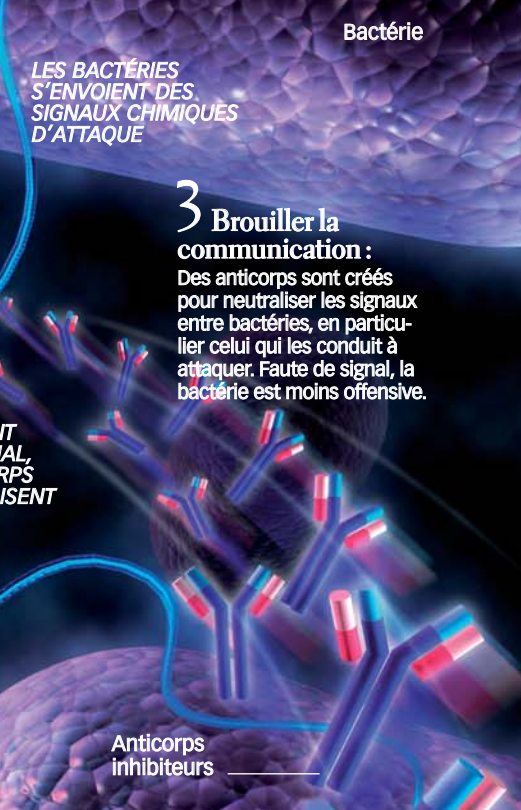
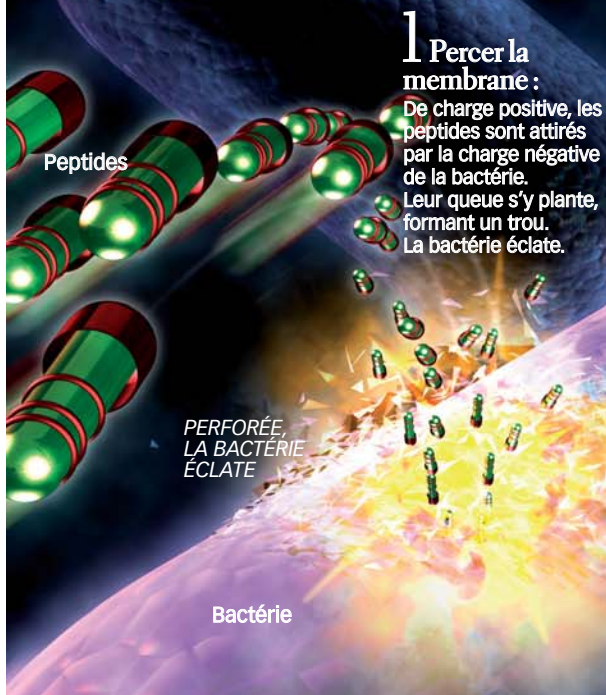
Alors que les antibiotiques sont de moins en moins efficaces contre les infections, l'espoir de leur trouver des successeurs avance à grands pas dans les labos. Peptides, bactériophages, anticorps... voici peut-être les noms des antibactériens de demain.

F. BOUJLOU/MARCO POLO - BSIP/CHASSENET





Les bactéries attaquées sur trois fronts



En l'an 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sonnait l'alerte : "Si rien n'est fait, les antibiotiques seront inefficaces en 2010." Nous y sommes presque. Bonne nouvelle, l'OMS s'est trompée de quelques années. Mauvaise nouvelle, sa prédiction n'a rien de surréaliste : nous sommes bel et bien en train de perdre la guerre contre les bactéries. Aujourd'hui, 70 % des germes causant des infections dans les hôpitaux résistent à au moins un antibiotique. Pis, les cas de multirésistance se répandent à toute vitesse. "Pour traiter les infections causées par les 'superbactéries', nous devons parfois recourir à des antibiotiques abandonnés il y a des décennies car trop toxiques", avertissaient en janvier Cesar Arias et Barbara Murray, de l'université du Texas.

Pourtant, Alexander Fleming lui-même, peu après sa découverte de la pénicilline en 1928, mettait déjà en garde contre les phénomènes de résistance. Mais à l'époque, l'industrie ripostait vite : entre 1940 et 1970, plus de cent antibiotiques furent découverts, et l'on proclamait dans la foulée la fin annoncée des maladies infectieuses. Hélas, la recherche s'essouffle. Alors qu'il faut dix à quinze ans pour développer un nouvel antibiotique, il suffit d'un à quatre ans pour que les bactéries apprennent à le contrer. En quarante ans, seules trois nouvelles classes ont été commercialisées. A ce rythme, impossible de gagner la course...

Pour sortir de l'impasse, les chercheurs s'accordent désormais sur une priorité : la nécessité de développer des armes radicalement différentes des antibiotiques, des armes qui ne laissent pas aux bactéries le temps de s'adapter. Et aujourd'hui, avec la prise de conscience de l'urgence et de l'enjeu, les idées fusent de toutes parts. Ainsi, trois voies originales montrent déjà des résultats prometteurs : les peptides antimicrobiens, les virus bactériophages et l'entrave de la communication entre bactéries. Explications.

Sur la piste...

DES PEPTIDES ANTIMICROBIENS

Et si l'arme fatale contre les bactéries se trouvait... sur nous ? Parce qu'à la surface de notre peau et de nos muqueuses se dresse une armée invisible qui constitue la première ligne de défense : les peptides antimicrobiens, découverts en 1980. Leur mission ? Détruire les bactéries, les levures, voire les virus, avant qu'ils ne pénètrent dans l'organisme. Leur tactique ? Grâce à leur extrémité chargée positivement, ces peptides "attirent" comme un aimant les bactéries, dont la membrane est chargée négativement. L'autre extrémité est lipophile, c'est-à-dire qu'elle a une forte affinité pour les lipides de la membrane bactérienne.



"Nous avons atteint les doses qui marchent chez l'animal sans problème de sécurité"

RICK SCOTT, CHERCHEUR CHEZ POLYMEDIX

Après avoir "harponné" sa proie, le peptide s'insère dans sa membrane et entraîne l'explosion de l'intrus.

A ce jour, plus de 700 peptides, dont les défensines, ont été identifiés. Plusieurs ont déjà fait leurs preuves dans les infections localisées. Ainsi, un essai mené sur 800 patients a confirmé fin 2008 l'efficacité de peptides sur des ulcères affectant les pieds de certains diabétiques.

Mais impossible, du fait de leur instabilité dans le sang, d'utiliser ces peptides tels quels en cas d'infection interne. D'autant que leur grande taille les empêche de circuler sans être rapidement détruits par le système immunitaire. Partant de ce constat, des chimistes de l'université de Pennsylvanie ont réglé le problème en 2002 en synthétisant leurs propres défensines... Et en créant une société pour la développer, Polymedix. "Nous avons synthétisé un composé doté lui aussi d'un côté chargé positivement et d'un côté lipophile, mais indétectable par les défenses immunitaires car dix fois plus petit que les défensines. Il est aussi cent fois plus puissant", explique Rick Scott, chercheur chez Polymedix. Résultat : chez des souris infectées par le redoutable staphylocoque doré, ce composé, baptisé PMX-30063, est aussi efficace que la vancomycine, considérée actuellement comme l'antibiotique ultime. Les essais cliniques, destinés à s'assurer de l'innocuité du produit, ont débuté chez l'homme en août dernier. "Nous avons atteint les doses qui marchent chez l'animal sans problème de

sécurité", indique Rick Scott. De quoi rassurer les sceptiques, qui craignaient que PMX-30063 s'attaque également aux cellules humaines. "L'affinité de PMX pour les membranes de bactéries est mille fois plus forte que pour les cellules humaines, qui ont peu de charges négatives", ajoute-t-il.

Mais ce n'est pas tout : alors que les bactéries développent des résistances aux antibiotiques en trois à cinq cycles de cultures en laboratoire, aucune résistance n'est apparue avec ce composé, même après dix-sept cycles ! "Leur membrane étant détruite brutalement, les bactéries n'ont pas le temps de muter pour contrer l'agression", explique Rick Scott. Selon lui, PMX-30063 pourrait remplacer les antibiotiques dans les infections à staphylocoques d'ici à cinq ans.

Sur la piste...

DES BACTÉRIOPHAGES

Les défensines ne sont pas le seul antibactérien issu de la nature qui intéresse les chercheurs. Les virus bactériophages, c'est-à-dire, littéralement, "mangeurs de bactéries", ont été découverts en 1915, et, aujourd'hui, ils reviennent sur le devant de la scène. Leur utilisation relève de la lutte biologique : introduire ces prédateurs sur le site de l'infection permettrait de détruire les bactéries, comme l'introduction de coccinelles en agriculture élimine les pucerons. Et ça marche ! →

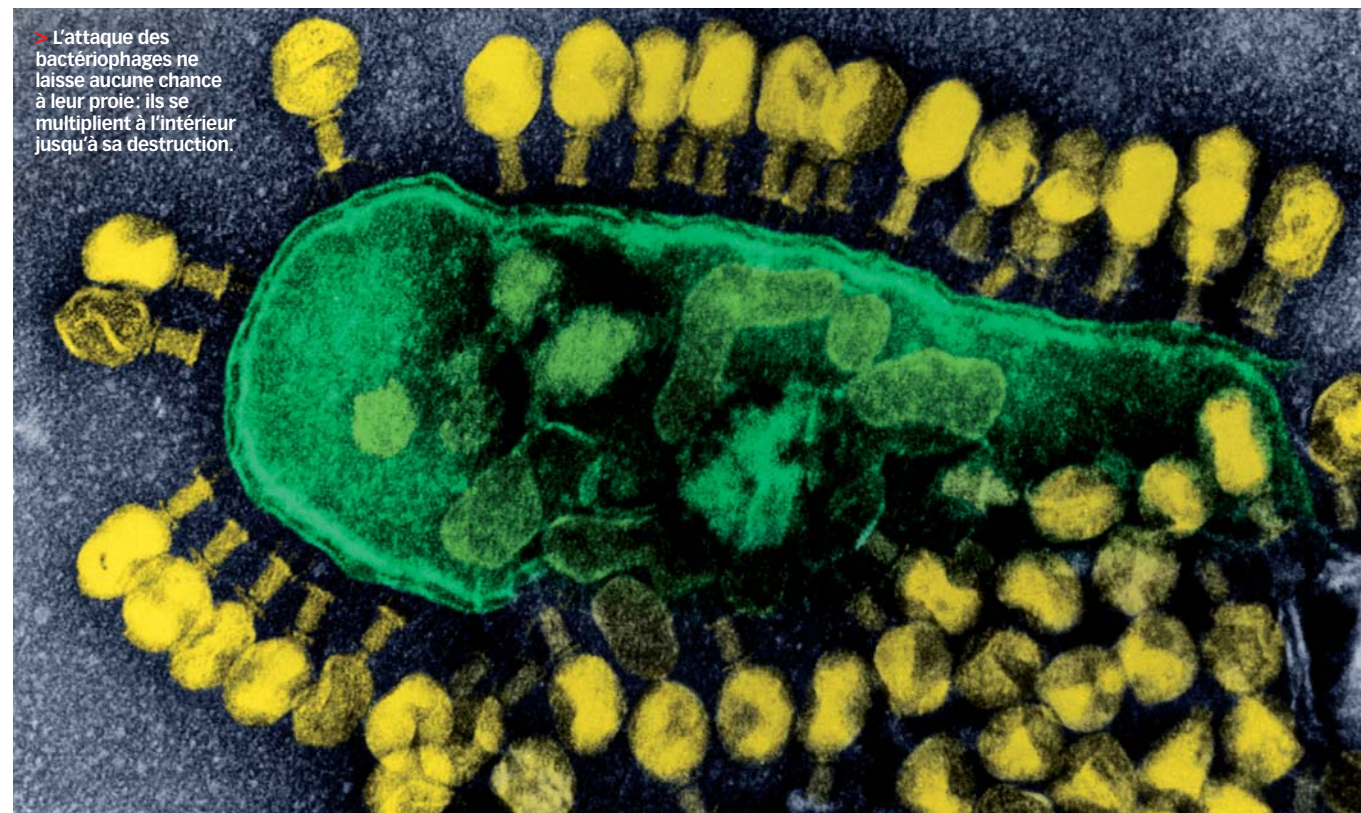
“Les phages, en circulant, peuvent atteindre tous les sites où prolifèrent les bactéries, y compris le cerveau”

ELIZABETH KUTTER, DIRECTRICE DE RECHERCHE À LA FACULTÉ D'ÉTAT EVERGREEN (ÉTATS-UNIS)



→ Bien que prometteurs, les premiers essais de “phagothérapie” furent pourtant stoppés nets par les succès thérapeutiques de la pénicilline en 1941. Seuls les pays soviétiques poursuivirent les recherches, si bien qu'aujourd'hui les “phages”, que l'on trouve en abondance dans l'ensemble de la biosphère (sol, eau...), sont récupérés, identifiés et utilisés tous les jours en Pologne et en Géorgie sur les plaies infectées. Si le manque d'études normalisées a freiné le développement de ces traitements, le vent tourne: en 2006, la FDA (le service américain chargé de la réglementation des médicaments) a approuvé deux sprays à base de bactériophages pour détruire les listeria sur la viande. En médecine, une conférence de la Société américaine de microbiologie consacrée aux phages en 2004 a rassemblé des équipes venues de vingt-quatre pays.

Concrètement, le mode d'action des bactériophages est redoutable: ils se multiplient de façon exponentielle à l'intérieur de la bactérie, puis la détruisent. “Les phages, en circulant, peuvent atteindre tous les sites où prolifèrent les bactéries, y compris le cerveau. Tant qu'il y a des bactéries, ils se multiplient, puis l'organisme les élimine”, explique Elizabeth Kutter, spécialiste du sujet à la faculté d'Etat Evergreen (États-Unis). Enfin, même si les bactéries peuvent devenir résistantes aux phages, ceux-ci ripostent en mutant à leur tour pour redevenir efficaces. “La résistance aux phages s'observe peu au sein des organismes: cela coûte trop cher aux bactéries de conserver leur virulence tout en devenant résistantes aux virus”, précise Domenico Iannelli, de l'université de



Naples. En 2007, son équipe a montré que la phagothérapie sauvait 97 % des souris infectées avec une dose létale de staphylocoques résistants aux antibiotiques. Et ce n'est que le début: une équipe londonienne a réussi à soigner en 2007 plusieurs patients atteints d'otite chronique avec un cocktail de bactériophages dirigé contre la bactérie Pseudomonas, cocktail qui pourrait bientôt être commercialisé.

Cela étant, les virus sont des organismes vivants, et les utiliser comme médicaments pose plusieurs problèmes. Plutôt que de les détruire, certains phages se contentent en effet d'intégrer leurs gènes au génome des bactéries, lesquelles

L'exemple inquiétant des staphylocoques dorés

Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) posent un problème thérapeutique majeur. En 1961, deux ans après la commercialisation de la méticilline, un antibiotique introduit pour éliminer les staphylocoques résistants à la pénicilline, les premières résistances sont repérées en Angleterre. Dans les années 1970, les SARM se répandent dans les hôpitaux sur tous les continents et deviennent multirésistants vers 1980. En 1999, les SARM sortent des hôpitaux et tuent par pneumonie des personnes en parfaite santé. Et en 2002, des SARM résistants à la vancomycine, considérée comme l'antibiotique de dernier recours, sont isolés aux États-Unis.



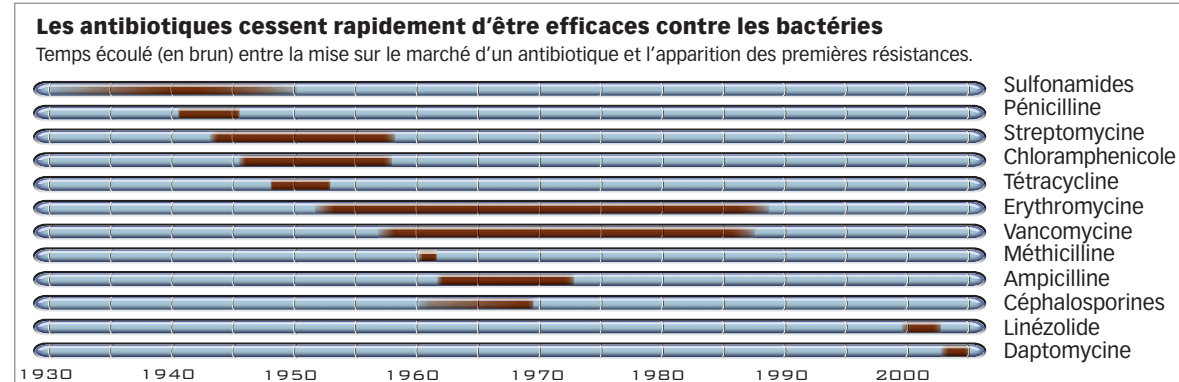
“Parmi les millions d'anticorps, nous en cherchons un capable de neutraliser le signal bactérien”

DAVID SPRING, DE L'UNIVERSITÉ DE CAMBRIDGE

les transmettent à leurs descendantes en se divisant. En se réactivant, les phages risquent alors de propager des gènes de virulence d'une bactérie à l'autre... Pour réduire les risques, plusieurs équipes s'attellent en ce moment même à créer des phages génétiquement modifiés, plus agressifs et ne risquant pas d'adopter ce comportement de latence... avec l'avantage que ces “créations” sont plus faciles à breveter que les 10³¹ phages circulant dans la nature.

seuil, elles activent leurs gènes de virulence pour produire des toxines en masse, explique David Spring, de l'université de Cambridge. Et nous sommes en train de passer en revue des millions d'anticorps pour en trouver un capable de neutraliser le signal bactérien.” Une équipe danoise a déjà mis au point une molécule qui accélère la destruction de ces messagers chez les Pseudomonas, responsables, entre autres, de méningites. Résultat: ne captant pas de signal, les bactéries ne deviennent pas virulentes. Stuart West, chercheur à Edimbourg, a confirmé l'intérêt de désorganiser le QS chez des souris infectées par Pseudomonas. En introduisant chez ces rongeurs quelques bactéries mutantes asociales, qui ne produisent aucun signal de QS ou n'y répondent pas, l'infection est beaucoup moins virulente. Chez l'homme, un essai d'inhibition du QS est en cours à Genève pour prévenir l'apparition de pneumonies chez des patients affaiblis porteurs de Pseudomonas.

De son côté, Eshel Ben Jacob, de l'université de Tel-Aviv, vient de montrer que des bactéries sœurs peuvent s'entretenir. “Certaines bactéries peuvent devenir cannibales: elles produisent un composé destructeur pour freiner la croissance de la colonie sans la mettre en danger. Si on expose artificiellement la colonie à ce composé, elle s'autodétruit”, avance le chercheur, persuadé que les bactéries ne deviendront pas résistantes à une substance qu'elles produisent elles-mêmes.



Sur la piste...

DE LA COMMUNICATION INTERBACTÉRIENNE

EVERGREEN STATE COLLEGE - LEE D. SIMON/BSIP - DR

Si la lutte biologique suscite de l'espoir, certains chercheurs préfèrent s'inspirer de techniques militaires pour gagner la guerre. La plus en vogue? Brouiller la communication entre les bactéries pour faire échouer leur plan d'attaque. Le but ici est de renforcer l'efficacité des antibiotiques en réduisant la virulence de l'infection. Car les bactéries s'organisent grâce à un échange incessant de signaux. Ainsi, grâce à des messagers moléculaires, elles sont capables d'évaluer le “quorum” (quorum sensing ou QS), qui correspond à un seuil de densité dans la colonie. “Avant que le quorum soit atteint, les bactéries ne sont pas pathogènes. Mais dès que leur nombre atteint ce