

Sur le front de la lutte contre les microbes résistants aux antibiotiques, trois bonnes nouvelles sont tombées ces derniers jours en Belgique et ailleurs dans le monde. Cocorico? La guerre contre la résistance bactérienne est loin d'être gagnée! *Par Christian Du Brulle*

La guérilla contre l'infection marque des points

Les antibiotiques sont des médicaments aussi précieux que rares. Depuis leur «invention», dans la première moitié du XX^e siècle (avec Fleming et la pénicilline), ils font des merveilles dans la lutte contre les infections bactériennes. Mais, à force de trop les utiliser (et trop mal), les bactéries qu'ils sont chargés d'éliminer ont muté et développé des résistances, parfois même de multiples résistances... «La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés, dans toutes les régions du monde», constate l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon un rapport du gouvernement britannique, les bactéries résistantes pourraient «tuer 10 millions de personnes par an d'ici à 2050, soit autant que le cancer.»

D'où toute l'importance des campagnes de sensibilisation au bon usage de ces médicaments. Dans ce contexte plutôt sombre, plusieurs bonnes nouvelles sont tombées, ces derniers jours. Et non des moindres.

Mi-juin, la découverte, aux États-Unis, d'un nouvel antibiotique a été annoncée dans la revue scientifique «Cell». En Belgique et en France, c'est un nouveau type de médicament qui booste l'efficacité d'un antibiotique qui a défrayé la chronique (scientifique), voici quelques semaines. Et toujours chez nous, en avril dernier, les spécialistes de la lutte contre le staphylocoque doré multirésistant, réunis en symposium, avaient le sourire. La bataille contre cette multirésistance tourne à notre avantage.

Un nouvel antibiotique

À tout seigneur tout honneur, c'est aux États-Unis, à l'Université Rutgers (New Jersey), que la découverte d'un nouvel antibiotique a été réalisée.

Baptisé «Pseudo-uridimycine» (PUM), le petit nouveau, provenant d'un échantillon de terre prélevé en Italie, s'avère efficace contre diverses bactéries résistantes aux antimicrobiens connus. Il a également pu guérir la scarlatine chez des souris.

Techniquement, la pseudouridimycine neutralise une enzyme essentielle à quasiment toutes les fonctions de chaque organisme, le polymérase. Mais son mécanisme diffère de celui d'un autre antibiotique, la rifampicine, une classe d'antibiotiques qui cible également cette enzyme.

Provenant d'un échantillon de terre prélevé en Italie, ce nouvel antibiotique s'avère

efficace contre diverses bactéries résistantes aux antimicrobiens connus.

«Ce nouvel antimicrobien est dix fois moins susceptible de déclencher une résistance aux antibiotiques que ceux actuellement sur le marché», indiquent les chercheurs de l'Université Rutgers. En laboratoire, la nouvelle molécule a pu éliminer une vingtaine d'espèces de bactéries, dont des streptocoques et des staphylocoques multirésistants. De quoi laisser entrevoir le développement d'un nouveau médicament. «Des essais cliniques avec ce nouvel antibiotique pourraient démarrer dans les trois ans et être mis sur le marché d'ici dix ans», ont indiqué les chercheurs de l'université Rutgers, qui comptent travailler avec une firme italienne dans ce cadre (la société de biotechnologies Naicons).

La nouvelle est enthousiasmante. Tout autant qu'une autre avancée scientifique qui a eu pour théâtre Bruxelles et le nord de la France. En mars dernier, la revue «Science» annonçait la mise au point d'un fascinant «activateur» d'antibiotique. Son nom de code: SMARt-420.

Activateurs

Avec la multiplication des cas de résistance aux antibiotiques, les chercheurs et les industries pharmaceutiques explorent

toutes les voies possibles, pour mettre la main sur de nouveaux antibiotiques, mais aussi pour tenter de booster l'efficacité de ceux envers lesquels la résistance bactérienne augmente. Une de ces voies passe par l'utilisation d'activateurs.

Les chercheurs de l'Université de Lille et de l'Institut Pasteur de Lille ont ainsi inventé un prototype de médicament (SMARt-420) capable de supprimer la résistance à l'éthionamide, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose. L'efficacité de leur nouveau médicament a été démontrée grâce au savoir-faire de l'Institut scientifique de Santé publique (ISP) belge, et de ses laboratoires de Bruxelles.

«Dans le cas des antibiotiques utiles pour lutter contre la tuberculose et plus globalement contre les mycobactéries, le calcul est vite fait», détaille le docteur Vanessa Mathys, responsable du Centre de référence sur la tuberculose et les mycobactéries à l'Institut scientifique de santé publique (ISP). «Nous ne disposons que de quatre antibiotiques. Pour deux d'entre eux, les bactéries responsables de la tuberculose ont déjà développé de sérieuses résistances.»

D'où la piste des «activateurs», suivie par l'équipe lilloise. Celle-ci concerne, en réalité, les médicaments de deuxième ligne. Des médicaments qui sont administrés en cas de résistance des bactéries aux antibiotiques de première ligne.

«Outre les quatre antibiotiques de première ligne, nous disposons, en effet, d'une sé-

rie de huit autres molécules de seconde ligne: des proantibiotiques, précise le docteur Mathys, spécialisée en biologie médicale. Ils sont administrés dans le cas de résistance au premier traitement. Avec comme inconvénients qu'ils sont plus chers à utiliser et qu'ils sont administrés en doses plus importantes, ce qui génère davantage d'effets secondaires.»

Pour être opérationnels, ces proantibiotiques de seconde ligne demandent à être activés. En collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille (France), le docteur Mathys a travaillé sur l'activation de l'éthionamide, un des huit proantibiotiques de deuxième ligne utiliser contre la tuberculose. Inactif en tant que tel, ce médicament doit être activé à l'intérieur d'une bactérie pour

pouvoir la tuer. C'est le rôle dévolu à SMARt-420 (pour «small molecule abort resistance»), une molécule administrée en même temps que le proantibiotique.

C'est dans ce domaine que l'équipe internationale vient de signer une nouvelle avancée, relatée par les revues «Sciences» et «New England Journal of Medicine»: deux journaux scientifiques parmi les mieux cotés de la planète. Des tests in vitro, sur des cultures de bactéries responsables de la tuberculose, mais aussi in vivo, sur des souris infectées, ont démontré son efficacité, quand cet activateur était utilisé en conjonction avec l'éthionamide.

Les résultats sont tellement bons que les chercheurs se prennent désormais à rêver de transformer l'usage de l'éthionamide de seconde ligne en un antibiotique de première intention. «Grâce à cette très bonne activation générée par SMARt-420, l'éthionamide, administrée en plus faibles proportions, pourrait être très utile pour lutter contre la tuberculose», souligne la scientifique belge. Ces travaux ouvrent vraiment de nouvelles perspectives prometteuses dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.»

De la commercialisation en vue? Pas si vite! Des tests cliniques doivent d'abord être réalisés.

Ce médicament doit être activé à l'intérieur d'une bactérie pour pouvoir la tuer.

«La molécule SMARt-420 a été mise au point à Lille, précise la biologiste bruxelloise. Les chercheurs lillois en sont donc propriétaires. Comme institution publique belge, nous n'avons apporté notre concours dans cette recherche que d'un point de vue strictement scientifique, en réalisant des tests d'efficacité de cette molécule sur des cultures in vitro, mais aussi in vivo, sur le bacille de la tuberculose (Mycobacterium tuberculosis).»

La balle est à présent dans le camp des chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille. Une équipe qui a déjà noué des contacts avec une firme pharmaceutique locale afin de donner un avenir à son innovation.

Le blues du staphylocoque doré multirésistant

Les bonnes nouvelles vont manifestement par trois, en ce qui concerne la lutte contre les bactéries (multi-)résistantes aux antibiotiques. Après la découverte d'un nouvel antibiotique aux États-Unis et la mise au point d'un activateur de proantibiotique en Belgique et en France, c'est du côté du staphylocoque doré qu'une éclaircie se dessine chez nous.

«Après vingt années d'efforts, et surtout depuis 2005, le staphylocoque doré multirésistant a perdu du terrain en Belgique», constate Katrien Latour, en charge de la surveillance, à l'Institut scientifique de Santé pu-

blique (ISP), de l'antibiorésistance au sein des institutions de soins (hôpitaux et maisons de repos). «Nous avons encore pu le constater lors de notre symposium d'avril dernier.»

Le staphylocoque doré est une bactérie qu'on retrouve sur la peau et qui se propage par simple contact. Sa forme multirésistante pose bien entendu un problème, surtout chez les personnes les plus faibles.

Les campagnes de sensibilisation du personnel soignant sur les bons gestes à automatiser (l'hygiène des mains particulièrement) et l'information aux médecins, pour qu'ils ne prescrivent pas systématiquement d'antibiotiques, portent leurs fruits.

La dernière étude nationale de prévalence du portage de germes résistants aux

antibiotiques en maison de repos et de soins en Belgique le montre. «De 2011 à 2015, le taux de porteurs de staphylocoques

dorés multirésistants, chez les pensionnaires de maison de repos, est passé de 12,2% à 9% dans le pays, se réjouit Katrien Latour. Et la tendance est identique en ce qui concerne les hôpitaux.»

Au sein de ceux-ci, l'incidence des infections aux MRSA (staphylocoques dorés résistants à la méticilline) a été divisée par trois en un peu plus de dix ans, passant d'environ 3 cas/1.000 admissions, en 2003, à 1 cas/1.000 admission, en 2015.

Une bataille, mais pas la guerre

Ces bonnes nouvelles indiquent-elles que la guerre contre les bactéries résistantes aux antibiotiques est en train d'être gagnée ? Pas vraiment.

En février, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) lançait un appel pressant aux autorités sanitaires publiques de toute

la planète. En pointant 12 familles de bactéries parmi les plus menaçantes pour la santé humaine, l'OMS veut encourager ses partenaires à orienter et à promouvoir la recherche-développement de nouveaux antibiotiques dans certaines voies.

«Cette liste est un nouvel outil pour veiller à ce que la recherche-développement réponde aux besoins urgents de la santé publique», indique le docteur Marie-Paule Kiény, sous-directeur général à l'OMS, pour le Groupe Systèmes de santé et innovation. La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques. Si on laisse faire le marché, les nouveaux antibiotiques, dont nous avons le besoin le plus urgent, ne seront pas mis au point à temps.»

Pour l'OMS, le groupe de bactéries multirésistantes, contre lesquelles de nouveaux médicaments efficaces devraient être mis au point dans les meilleurs délais, concerne précisément les microbes qui re-

présentent une menace particulière dans les hôpitaux, les maisons de retraite ou

pour les patients dont les soins imposent d'utiliser des dispositifs comme des respirateurs ou des cathéters sanguins.

La liste noire concerne notamment *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et diverses entérobactéries, dont *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, et *Proteus*. «Elles peuvent provoquer des infections sévères, souvent mortelles, telles que des infections sanguines et des pneumonies», précisait l'OMS. Ces bactéries sont devenues résistantes à un grand nombre d'antibiotiques, y compris les médicaments de troisième génération, les meilleurs produits disponibles pour traiter les bactéries multirésistantes.»

Pas vraiment neufs

En Belgique, de nouveaux antibiotiques arrivent régulièrement sur le marché. C'est le cas de la ceftaroline, la fidaxomicine et la bédaciline. «D'autres antibiotiques, qui ont été autorisés, mais qui ne sont pas encore com-

mercialisés, devraient arriver sur le marché», constatait, fin 2016, le Centre belge d'information pharmacothérapeutique, une ASBL indépendante subsidiée par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et l'Inami.

Ce qui ressemble, à première vue, à une bonne nouvelle dans le cadre de la lutte contre la résistance à ces médicaments demande cependant à être nuancé. «La plupart de ces nouveaux antibiotiques ne sont pas innovants, mais s'ajoutent aux groupes déjà existants», estime le CBIP, qui n'y va pas par quatre chemins: «Ils n'offrent qu'une plus-value limitée dans la lutte contre les micro-organismes résistants», précise-t-il dans ses commentaires publiés dans les «Folia Pharmacotherapeutica».

Clairement, en Italie, aux États-Unis ou ailleurs, les chercheurs explorateurs n'ont pas fini de gratter le sol pour trouver de nouvelles substances antibiotiques...

CDB

Comment les bactérie résistent

1

L'action des antibiotiques vise à faire barrage à la multiplication des bactéries.



2

À force d'être agressées, les bactéries **se transforment**, au fil de la sélection naturelle



3

Elles **mutent génétiquement**, se rendent imperméables aux antibiotiques ou produisent des enzymes pour les décomposer. Elles peuvent ainsi reprendre leur multiplication.



4

Elles peuvent parfois **transférer** le code génétique de cette résistance aux bactéries voisines.



5

Lorsque certaines bactéries deviennent résistantes à plusieurs antibiotiques. Elles sont dites **multirésistantes**.

LES CHIFFRES

7%

Dans les hôpitaux belges, on estime que 7 % des patients connaîtront un problème d'infection associée aux soins, dont une grande partie liée à une bactérie résistante.

30%

Le risque d'infection ou d'être porteur de la bactérie MRAS augmente de 30% dès l'absorption d'une dose journalière d'antibiotique.

25.000

Chaque année, rien que dans l'Union européenne, l'OMS estime que 25.000 patients décèdent des suites d'une infection bactérienne grave et résistante d'origine nosocomiale.

10 millions

La tuberculose est une maladie bactérienne causée par *Mycobacterium tuberculosis*, qui se transmet par voie aérienne. En 2016, parmi les 10 millions de nouveaux cas de tuberculose déclarés dans le monde, 500.000 étaient considérés comme multirésistants aux antibiotiques et ont provoqué le décès de près d'un malade sur deux.

SANTÉ