

L'UCL à l'assaut de l'antibiorésistance

- Une équipe de l'Institut de Duve de l'UCL a fait une nouvelle découverte dans la recherche sur les bactéries
- Et notamment celles qui sont résistantes aux antibiotiques.
- Une avancée qui ouvre la porte à de nouveaux traitements tant attendus

Entretien Laurence Dardenne

Pour mieux faire comprendre ses recherches sur les antibiotiques, Jean-François Collet, professeur à l'Institut de Duve de l'UCL, prend volontiers l'image d'une forteresse, dont le donjon est entourée de deux murs d'enceinte où veillent des sentinelles. Comme une histoire pour enfants où une fois l'assaut donné, on passe à l'attaque avec plus ou moins de succès. Il y a exactement trois ans ("La Libre" du 18 décembre 2014), le chercheur nous avait ainsi conté la découverte de son laboratoire, à l'époque publiée dans la prestigieuse revue scientifique "Cell". Son équipe avait alors réussi à élucider l'un des mécanismes de défense des bactéries aux antibiotiques. Les chercheurs de l'UCL avaient en effet démontré que, pour se protéger, les bactéries font appel à des sentinelles qui donnent l'alerte dès que, par exemple, un antibiotique apparaît. Elles organisent en quelque sorte leur défense, au point de rendre parfois la médecine impuissante. On ne cesse de le clamer : la résistance des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé majeur, une urgence mondiale.

Aussi, la nouvelle découverte que viennent de publier, dans la revue américaine "PLoS Biology", Jean-François Collet et son équipe n'est-elle pas dépourvue d'intérêt. Loin de là. Les chercheurs ont tenté de comprendre comment ces bactéries se défendent, afin de pouvoir ensuite mieux les attaquer.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec des chercheurs de l'University of Utah (USA) et l'Imperial College London (UK). Ils ont été financés par le Welbio, l'UCL et le FNRS.

Pouvez-vous rappeler en quoi consistait la précédente découverte de votre laboratoire ?

Précédemment, nous nous étions intéressés à une

protéine qui fonctionne comme sentinelle et qui est postée sur le mur d'enceinte extérieur. Quand elle détecte la présence d'antibiotiques, elle se tourne vers l'intérieur du château fort et elle interagit avec sa partenaire qui se trouve sur le mur d'enceinte intérieur. C'est cette interaction entre les deux protéines qui indique aux bactéries qu'elles sont attaquées.

Et que venez-vous de découvrir dans vos derniers travaux, qui viennent d'être publiés ?

Nous avons découvert qu'en augmentant la distance entre les deux murs d'enceinte, le contact entre les sentinelles ne s'établissait plus. La bactérie devenait aveugle au stress, c'est-à-dire incapable par exemple de détecter la présence d'antibiotiques dans l'environnement. En étant parvenus à modifier l'architecture de la cellule bactérienne, nous avons constaté que l'on débranchait le système d'alarme. Les sentinelles ne peuvent plus transmettre à la bactérie l'information qu'elle doit activer son armement défensif.

Comment avez-vous fait pour modifier l'architecture de la cellule bactérienne, en l'occurrence augmenter la distance entre les deux murs ?

Pour modifier l'architecture de la cellule bactérienne, nous avons allongé une protéine qui fonctionne comme un pilier sur lequel repose la membrane externe des bactéries. C'est un petit peu comme si on allongeait un étau sur lequel repose un plafond : allonger l'étau éloigne le plafond du plancher.

S'agit-il là d'une approche vraiment nouvelle dans la recherche sur les antibiotiques ?

Oui, ce type d'approche n'avait pas été exploré précédemment. Dans ce domaine, il faut être créatif, venir avec des idées nouvelles, parvenir à trouver de nouveaux angles d'attaque, changer notre vision,

nos connaissances pour pouvoir mettre au point un nouveau type de molécules. Dans nos recherches, nous essayons humblement d'attaquer des problèmes sous un angle neuf. En l'occurrence, la nouveauté réside dans le fait que nous avons été modi-

fier l'architecture-même de l'enveloppe bactérienne, cette double fortification qui entoure les bactéries. Nous avons été perturber l'assemblage, la construction de ces deux murs puisque nous avons augmenté la distance entre eux deux. Ce qui est déjà en soi un petit exploit technique car cela fait des millions d'années que les bactéries se développent sur terre et qu'au fil du temps, elles ont établi une certaine distance entre ces deux murs d'enceinte.

Comment est accueillie cette découverte ?

D'un point de vue fondamental, pour les spécialistes, c'est une découverte qui suscite l'enthousiasme. Non seulement nous sommes parvenus à modifier la distance entre les deux membranes et à montrer que cette distance était importante, mais nous sommes aussi parvenus à restaurer un fonctionnement normal des systèmes de défense en rendant la protéine sentinelle plus longue. En effet, quand nous agrandissons la distance entre les deux murs d'enceinte, la bactérie devient aveugle, mais nous parvenons à lui rendre sa vue, son système de détection, en allongeant les protéines qui font partie de ce système. En outre, nos recherches indiquent qu'en modifiant la distance entre les membranes de la bactérie, on peut trouver un nouveau moyen de lutter contre ces micro organismes car on les rend incapables de détecter les dommages causés par des molécules toxiques.

Et d'un point de vue de la recherche appliquée, que signifie cette découverte ?

Un chercheur du laboratoire est en train de mettre au point des souches, qui vont permettre d'essayer de trouver des molécules susceptibles de perturber cette architecture bactérienne. Nous sommes en contact avec plusieurs petites sociétés pharmaceutiques. J'espère que d'ici quelques années, mon laboratoire aura pu contribuer à la mise au point d'un nouveau type d'antibiotique. Les molécules que nous espérons trouver pourront soit être des molécules qui vont elles-mêmes provoquer la mort des bactéries soit agir comme adjuvant, c'est-à-dire des molécules qui vont ouvrir la voie, défricher le terrain pour que d'autres antibiotiques puissent fonctionner à nouveau.

"J'espère que d'ici quelques années, mon laboratoire aura pu contribuer à la mise au point d'un nouveau type d'antibiotique."

P' Jean-François Collet
Institut de Duve (UCL)
Laboratoire de biochimie -
recherche métabolique

Pourquoi il faut relayer les découvertes

Dans quelle mesure un quotidien comme "La Libre Belgique" doit-il relayer les découvertes scientifiques, belges et autres? C'est une question que l'on se pose régulièrement et que nous avons posée au P^r Jean-François Collet, principal auteur de la recherche en question.

"Il est vrai qu'en lisant les articles parus dans la presse grand public, on peut se dire qu'il y a encore souvent un écart important entre les travaux menés dans nos laboratoires ou la découverte qui est décrite et l'application concrète qui, demain, pourra sauver des vies. Cela dit, je vois au moins trois intérêts à diffuser ce type d'informations.

Pour ce qui concerne les recherches effectuées dans mon domaine, je pense qu'il est important de continuer à sensibiliser les gens au problème de la résistance aux antibiotiques. Je m'aperçois que les gens sont très loin de se rendre compte de l'impact que les antibiotiques ont eu sur la vie de l'humanité depuis 60 ans et ils sous-estiment complètement la catastrophe à laquelle on pourrait devoir faire face d'ici une trentaine d'années si rien ne change.

Ensuite, je pense qu'il est bon de mettre en lumière, de temps en temps, des recherches belges qui soutiennent la comparaison au niveau international, et montrer que l'argent public dont nous bénéficions grâce aux impôts des contribuables est utilisé à bon escient et permet de faire des découvertes.

Enfin, relayer ces découvertes, c'est aussi être porteur d'un message d'espoir: c'est montrer que toutes les recherches menées aujourd'hui pourraient très bien sauver de nombreuses vies dans quelques années. Cela dit, il faut aussi savoir que pour trouver une molécule antibiotique efficace, il faudra une dizaine d'années. Ce n'est pas parce que l'on identifie aujourd'hui ce problème de la résistance aux antibiotiques que l'on va solutionner le problème demain. Aujourd'hui, des centaines de laboratoires essaient de trouver de nouvelles molécules en sachant que, sur une centaine, il y en aura deux ou trois qui, dans 10 ou 12 ans, pourraient être utilisées. Il faut se rendre compte que le temps de la recherche n'est pas le temps d'aujourd'hui, où tout va vite."

L.D.

UNE NOUVELLE VOIE DANS LA RECHERCHE SUR LES ANTIBIOTIQUES

- Pour qu'un **antibiotique** agisse sur une **bactérie**, il doit pénétrer à l'intérieur de la cellule.
- Pour cela, il doit franchir le **mur d'enceinte extérieur**.
- Une fois à l'intérieur, l'antibiotique va s'attaquer à des mécanismes vitaux pour la bactérie.

Les travaux publiés par l'équipe de l'UCL montrent que les bactéries deviennent incapables de détecter la présence d'antibiotiques quand la distance entre les deux murs d'enceinte est augmentée.

