
UN COUP D'OEIL
DES CHERCHEURS
SUR L'ACTUALITÉ
SCIENTIFIQUE

break'd!



SEPTEMBRE
2018

N. **05**

MICROBIOLOGIE II

N. 05
SEPTEMBRE
2018

MICROBIOLOGIE II

PRÉFACE
11^{ES} JOURNÉES
DE MICROBIOLOGIE
p.1

ÉDITORIAL
RÉSISTANCE
AUX ANTIBIOTIQUES:
LE MONDE
EN ALERTE ROUGE
p.2

BREAK #1
COMBATTRE
LA RÉSISTANCE
AUX ANTIBIOTIQUES:
UN NOUVEL ESPOIR
ISSU DU SOL
p.4

BREAK #2
UNE AUTRE ARME
CONTRE LA RÉSISTANCE
AUX ANTIBIOTIQUES
p.6

BREAK #3
TUER C. DIFFICILE
AVEC DES FRAPPES
CIBLÉES
p.8

BREAK #4
DÉCOUVERTE
DE SYNERGIES
MÉDICAMENTEUSES
D'ORDRE ÉLEVÉ
- D'IMPOSSIBLE À
CARRÉMENT PAS CHER
p.10

ACTIVITÉ BIOUTILS
LES ANTIBIOTIQUES
p.12

MICROBES D'HIER, MICROBES DE MAINS

Chères enseignantes, chers enseignants,

A l'occasion de la rentrée scolaire, au nom du comité de rédaction, je suis heureux de vous proposer cette nouvelle édition de «*break'd!*». Toujours sur le thème de la microbiologie, suite au précédent numéro, ce 5^{ème} mini-magazine se penchera en particulier sur le thème de la résistance aux antibiotiques: son ascension parmi les agents pathogènes dangereux que nous pensions vaincus, appelle la communauté scientifique à trouver urgemment des solutions.

Nous vous invitons également, avec vos classes, à participer aux 11^{èmes} journées de microbiologie! Ces journées, qui auront lieu les 12 et 13 septembre, permettront de faire le point sur les moyens de prévenir la propagation de ces microbes, parfois dangereux, mais également de découvrir ce que les micro-organismes qui ont habité nos ancêtres nous enseignent sur notre passé.

— Massimo Caine, coordinateur du projet
BiOutils & TheScienceBreaker

CONFÉRENCES GRAND PUBLIC | 18H30
CMU | AUDITOIRE M. CHAMPENDAL (B400)
SUIVIES D'UN APÉRITIF

HYGIÈNE DES MAINS: AGIR LOCAL, PENSER GLOBAL MERCREDI 12 SEPTEMBRE

Pr Didier PITTET
Prévention et contrôle de l'infection,
Faculté de médecine, UNIGE et HUG

Nos mains sont constamment en contact avec l'environnement mais également avec d'autres personnes. Elles sont, par conséquent, en grande partie responsables de la propagation des bactéries. Le lavage ou la désinfection de celles-ci est donc une arme extrêmement efficace pour lutter contre la transmission de ces microbes. Il y a près de 20 ans, le professeur Didier Pittet a grandement contribué à l'amélioration de l'hygiène des mains. Sa formule, à base d'alcool et de chlorhexidine, est bien plus efficace et rapide que le lavage traditionnel à l'eau et au savon. Largement diffusée à Genève d'abord, puis à travers le monde, cette solution a permis de faire chuter le nombre d'infections, également dans les pays où l'accès à l'eau est difficile. Didier Pittet nous raconte l'aventure extraordinaire de cette invention, et la situe dans l'histoire de l'épidémiologie.

MICROBES: DES NOUVELLES DU PASSÉ JEUDI 13 SEPTEMBRE

Dre Catherine THÈVES
Anthropologie moléculaire, CNRS,
Université de Toulouse

Quels étaient les agents infectieux derrière les épidémies historiques? Que nous apprennent les bactéries de la bouche sur l'alimentation à la préhistoire? Comment étudier l'état de santé de nos ancêtres? Ces questions fascinantes piquent notre curiosité. Décryptons ensemble les dernières découvertes sur les microbes de notre passé et relevons les indices sur les restes archéologiques grâce aux outils de la biologie, tout en prenant en compte leurs limites. Dre Catherine Thèves, anthropologue moléculaire, propose une analyse de ces données et tente d'interpréter les résultats actuels au regard de ces interrogations sur le passé.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES: LE MONDE EN ALERTE ROUGE

«Une bactérie résistante à tous les antibiotiques connus a récemment entraîné le décès d'une femme aux États-Unis et pourrait se répandre rapidement sur la planète». Ce n'est pas là le scénario d'un film-catastrophe de série B, vaguement inspiré d'«Alerte!» (1995), mais le chapeau d'un article publié par la BBC en Janvier 2017 (1).

Des cas comme celui-ci de bactéries «pan-résistantes» (c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques homologués) sont de plus en plus fréquemment rapportés par les services de santé publique, bien qu'ils restent relativement rares dans l'absolu. En tout état de cause, la résistance aux antibiotiques et aux agents antimicrobiens (RAM) est désormais considérée comme une menace grave par les autorités sanitaires.

2 Environ 700'000 décès par an sont attribués à la RAM dans le monde, dont 25'000 en Europe, et on estime que ce nombre pourrait atteindre les 10 million en 2050, ce qui entraînerait un surcoût de 100'000 milliards de dollars en matière de santé (2). En 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiait son premier rapport sur la RAM, affirmant que des infections bactériennes résistantes étaient susceptibles de «toucher chacun d'entre nous, dans toutes les régions du monde et à tous les âges» et encourageant «une action globale et multidisciplinaire pour lutter contre l'apparition et la diffusion de souches microbiennes résistantes» (3). En 2017, l'OMS diffusait aussi une liste de douze types de bactéries pathogènes contre lesquelles il serait urgent de développer de nouveaux antibiotiques; parmi celles-ci, *Pseudomonas aeruginosa*, des *Enterobacteriaceae* et *Staphylococcus aureus*, entre autres (4). Comment faire face à la RAM? Les antibiotiques et autres agents antimicrobiens sont utilisés pour tuer ou bloquer la prolifération de microorganismes causant des infections (microorganismes pathogènes).

Or, certains de ces microorganismes évoluent particulièrement vite et sont capables, en modifiant leur physiologie ou en acquérant de nouvelles fonctions, de se rendre insensibles aux traitements. De plus,

les microorganismes devenus résistants peuvent transmettre leurs caractères génétiques à d'autres souches voire d'autres espèces bactériennes si elles habitent le même environnement. La RAM est donc un phénomène naturel inéluctable. Cependant, il est possible de contenir ce phénomène par une surveillance adéquate des foyers infectieux et des modes de transmission, une politique de prévention et de sensibilisation, un usage adéquat des médicaments antimicrobiens et, surtout, le développement de nouveaux agents antimicrobiens et de stratégies thérapeutiques innovantes. Au cours des dernières années, de nombreux pays, dont la Suisse (voir ref. 5), ont mis en place une politique nationale de lutte contre la RAM. Les objectifs principaux sont en général d'améliorer la stratégie de prévention et d'intervention sanitaire, d'améliorer l'information à la population et d'assurer un soutien à la recherche scientifique dans ce domaine.

Les publications présentées dans ce numéro illustrent quelques approches scientifiques ayant pour but de contenir ou de prévenir la RAM.

Le premier article (voir le *break* #1), publié en 2015, rapporte la découverte d'un nouvel antibiotique, la teixobactine, actif contre les bactéries à Gram positif (voir «*break'd!*» vol. 4). Le travail a été réalisé conjointement par quatre instituts aux États-Unis et en Allemagne en collaboration avec trois groupes pharmaceutiques. La teixobactine est produite chez la bactérie à Gram négatif *Eleftheria terrae*, qui a pu être cultivée dans son milieu naturel, le sol, grâce à une puce développée précédemment par les chercheurs (isolation Chip ou iChip). L'antibiotique inhibe la croissance bactérienne en se liant à des précurseurs lipidiques de la paroi. En s'accumulant dans la cellule, ces précurseurs lipidiques deviennent toxiques et déclenchent la lyse cellulaire. En outre, les chercheurs ont pu montrer que deux bactéries pathogènes majeures, *Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium tuberculosis*, étaient incapables de développer une résistance à la teixobactine, ce qui en fait un antibiotique très prometteur.

Le deuxième article (voir le *break #2*) présente la recherche du groupe du Prof. Boger en Californie qui a choisi de s'attaquer à la RAM en utilisant une autre approche: la modification par synthèse chimique d'un antibiotique existant. La vancomycine, un antibiotique de la famille des glycopeptides, utilisée depuis 1958, est devenue le traitement de première ligne pour les infections causées par certaines bactéries à Gram positif, en particulier les redoutables souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (souche MRSA). Malheureusement, des bactéries résistantes à la vancomycine sont détectées de plus en plus souvent. En modifiant la molécule originale, le groupe du Prof. Boger a produit un agent antimicrobien avec trois différents mécanismes d'action différents, ce qui le rend beaucoup moins sujet à la RAM et potentiellement jusqu'à 200 fois plus efficace à dose équivalente.

Le troisième article (voir le *break #3*) adopte une troisième stratégie anti-RAM, peut-être la plus prometteuse. Il s'agit de développer des traitements alternatifs aux antibiotiques, mais tout aussi efficaces. Ainsi, des chercheurs aux Etats Unis et en Angleterre ont étudié le potentiel anti-microbien des Avidocin-CDs, des peptides synthétisés par *Clostridium difficile* dans le but de tuer des souches compétitrices. Les Avidocin-CDs s'attachent à la paroi des compétiteurs et y créent des brèches, entraînant la mort de la cellule. En étudiant le mode d'action des Avidocin-CDs et les mécanismes de résistance associés, ils ont réussi à modifier les Avidocin-CDs pour produire des «versions 2.0», des peptides qui tuent spécifiquement des souches virulentes de *C. difficile*. Ces peptides de synthèse sont des agents antimicrobiens très spécifiques qui n'affectent pas d'autres microorganismes, comme ceux qui forment le microbiote. De plus, les auteurs ont montré que, pour développer une résistance aux Avidocin-CDs, les bactéries pathogènes doivent devenir avirulentes et ne seraient donc plus capables de causer de maladie.

Enfin, le dernier article (voir le *break #4*) montre une nouvelle méthodologie pour la surveillance et la prévention de la RAM. Les auteurs s'intéressent aux cas où plusieurs médicaments doivent être prescrits pour combattre une infection, comme dans le traitement de la tuberculose. La méthode développée combine des modèles mathématiques et des techniques de biologie moléculaire; elle permet d'identifier des synergies ou des antagonismes entre différents agents antimicrobiens d'une façon plus rapide et moins onéreuse que la méthodologie actuelle. Cette approche pourra permettre de prédire quels «cocktails» d'antibiotiques seront les plus efficaces contre l'agent infectieux.

En conclusion, ce volume de «*break'd!*» vous donnera un aperçu des efforts faits par la recherche scientifique pour trouver de nouveaux traitements pour éradiquer les microorganismes résistants. Des résultats importants ont été obtenus mais, comme souligné par l'OMS, le problème de la RAM ne saurait être durablement maîtrisé que par une approche multidisciplinaire impliquant de nombreux acteurs, y compris la population générale. Seule une approche globale pourra venir à bout du problème, impliquant des interventions politiques, législatives et médicales, ainsi que d'importantes avancées scientifiques et pharmacologiques (6).

Références

1. <https://www.bbc.com/news/health-38609553>
2. <https://amr-review.org/home.html>
3. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
4. <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
5. https://www.bundespublikationen.admin.ch/cshop_mimes_bbl/2C/2C59545D7371EE5A18A9DDE4EEDFDA3.pdf
6. <http://www.who.int/features/qa/one-health/fr/>

A PROPOS DE L'AUTEUR:

Nom

Martina Valentini, PhD

Position

Group Leader

Institution

Faculté de médecine

Département de microbiologie
et médecine moléculaire, CMU

Université de Genève

Genève, Suisse

COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES: UN NOUVEL ESPOIR ISSU DU SOL

Les bactéries vivent dans un monde mouvementé. Elles ont besoin de trouver de la nourriture et un endroit où il fait bon vivre tout en se divisant toutes les 20 minutes environ. Pour compliquer encore plus les choses, elles doivent aussi concurrencer les autres bactéries avec lesquelles elles partagent un espace. Dans l'intestin humain, par exemple, il peut y avoir jusqu'à 1'000 espèces différentes de bactéries. Cela fait beaucoup de concurrence! Pour pouvoir rivaliser entre elles, certaines bactéries produisent des molécules qui ciblent et détruisent d'autres espèces. C'est l'une des raisons pour lesquelles les antibiotiques sont produits. La plupart des antibiotiques utilisés chez les êtres humains sont dérivés de différentes souches bactériennes ou d'autres petits organismes comme les champignons.

4

Comme les bactéries se développent et se divisent très rapidement, elles peuvent s'adapter rapidement à un nouvel environnement. Lorsque nous utilisons un antibiotique pour nous débarrasser des bactéries pathogènes, nous éliminons toutes les bactéries de la colonie qui y sont sensibles. Cependant, il y a toujours une petite portion «immunisée» contre l'antibiotique qui survivra et continuera de croître. Nous nous retrouvons donc avec une nouvelle colonie de cette bactérie pathogène, qui est maintenant résistante à l'antibiotique. Cette résistance est un problème majeur et ce phénomène ne semble pas s'atténuer. Cela signifie que nous avons un besoin constant de nouveaux antibiotiques.

Pour combattre la résistance aux antibiotiques, les scientifiques recherchent de nouvelles bactéries qui en produisent naturellement, car leur synthèse complète est une tâche coûteuse et extrêmement difficile. Pour trouver de nouveaux antibiotiques, les chercheurs doivent cultiver des bactéries en laboratoire, dans un environnement contrôlé, afin de tester la capacité de chacune à en produire. Il y a cependant un problème avec cette méthode, la majorité (près de 99%) des bactéries connues des scientifiques ne pouvant pas se développer en laboratoire selon les techniques de culture habi-

tuelles. Par conséquent, seul un petit pourcentage de bactéries peut être cultivé avec succès. Mais nous avons puisé dans cette source depuis si longtemps que le nombre de bactéries non testées diminue rapidement.

Pour lutter contre ce problème, les scientifiques ont mis au point il y a environ 5 ans une nouvelle technique qui nous permet de cultiver des souches de bactéries que nous ne pouvions cultiver auparavant, élargissant ainsi notre bassin de bactéries testables. Cette technique fait appel à un outil appelé iChip, qui possède des milliers de petits puits minuscules et qui permet aux chercheurs de cultiver des colonies individuelles de bactéries rares directement dans le sol dans lequel elles vivent. De cette façon, ils peuvent faire croître jusqu'à 10'000 souches de bactéries uniques dans leur environnement naturel. Ce fut une véritable percée dans notre capacité à cultiver des bactéries en laboratoire et cela a permis de multiplier d'environ 50 fois la quantité de bactéries que nous pouvions faire croître.



Récemment, une équipe de scientifiques a utilisé cette technique pour rechercher de nouveaux antibiotiques. Dans une nouvelle souche de bactéries, qui ne pouvait pas être cultivée avant l'iChip, ils ont découvert un nouvel antibiotique qu'ils ont appelé teixobactine. Ce médicament possède un mécanisme unique, car il s'attaque à une molécule qui est vitale pour la construction des membranes des bactéries. Le processus que la teixobactine perturbe est si fondamental et essentiel qu'il est presque impossible pour les bactéries sensibles de muter et de développer une résistance. Leur recherche a démontré que, contrairement à ce qui arrive avec d'autres antibiotiques couramment utilisés, les bactéries ne développent pas de résistance.

Dans une expérience qui consiste à mesurer la quantité d'antibiotique nécessaire pour tuer une colonie de bactéries au cours de générations successives (habituellement chaque génération sera plus résistante), ils ont découvert que la même quantité d'antibiotique était aussi efficace sur la première génération que sur la 25e génération. Ce résultat est étonnant, surtout en comparaison à d'autres antibiotiques pour lesquels il fallait 256 fois la dose normale pour tuer la même quantité de bactéries à la 25e génération. Ils ont ensuite testé la teixobactine dans plusieurs modèles de maladies chez la souris, y compris la pneumonie, et ont découvert qu'elle était plus efficace pour éradiquer les bactéries responsables de la pathologie que d'autres antibiotiques. Ainsi, non seulement la teixobactine rend l'apparition de bactéries résistantes difficile, mais elle est aussi plus efficace pour les éradiquer. Une vraie victoire!

Cette découverte représente une percée majeure dans le domaine et dans notre vie en général. Elle démontre que la méthode iChip est efficace pour produire des souches de bactéries difficiles à cultiver. Elle a considérablement augmenté le nombre de souches que nous pouvons utiliser pour trouver de nouveaux antibiotiques. Cette recherche montre également que certains des antibiotiques que nous trouvons pourraient être extrêmement utiles, avec de nouvelles cibles potentielles qui rendent la mise en place d'une résistance presque impossible. Il est trop tôt pour le savoir, mais espérons que ces découvertes ne sont que le prologue de nombreuses autres découvertes futures.

5

A PROPOS DE L'AUTEUR:

Nom
Dan Kramer

Position
Doctorant

Institution
**University of California
Berkeley, USA**



Ce texte est une traduction du break «*Fighting back antibiotic resistance: a new hope from the soil*» écrit à l'origine par Dan Kramer et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk009>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

UNE AUTRE ARME CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

6

Les bactéries font partie intégrante de la vie humaine. Ces organismes se trouvent sur votre peau, dans votre bouche, vos oreilles et votre intestin. Après la naissance, la population bactérienne se diversifie jusqu'à l'âge de trois ans et, chose remarquable, elle reste assez semblable et tout aussi diversifiée à l'âge adulte, demeurant pratiquement inchangée. Bien que le microbiome soit essentiel à notre survie, le monde des bactéries est incroyablement complexe. La plupart ne nous nuisent pas et nous protègent même souvent, mais les bactéries pathogènes peuvent causer du tort à leurs hôtes. Comprendre comment ces organismes fonctionnent et interagissent avec leur environnement est essentiel pour identifier de nouvelles façons de traiter les infections bactériennes nocives et a été l'un des progrès scientifiques les plus importants pour assurer une vie longue et saine à nos populations.

La compétition et la sélection naturelle sont omniprésentes dans la nature et les bactéries aussi possèdent leurs propres moyens de concurrencer d'autres organismes: l'un d'entre eux est la production de produits naturels (ou de petites molécules). Un produit naturel remarquable et bien connu est la pénicilline. Cette molécule a été le tout premier antibiotique découvert, lorsqu'Alexander Fleming a remarqué que cette moisissure avait contaminé ses colonies de Staphylocoques dorés et empêché leur croissance. Peu après, il a identifié la pénicilline, ce qui a donné naissance à une nouvelle famille de composés qui ont indéniablement été l'une des découvertes les plus importantes du XXe siècle. Les infections courantes pouvaient être traitées simplement à l'aide de cet antibiotique.

Bien que la pénicilline ait ouvert la voie au développement des antibiotiques, une autre famille d'antibiotiques très importante est apparue avec la découverte de la vancomycine en 1956. La vancomycine est unique, car elle cible les blocs fondamentaux de la paroi cellulaire bactérienne (contrairement à la pénicilline), affectant ainsi l'intégrité de ces parois. Imaginez des pierres nécessaires à la construction

d'un château. Sans une véritable muraille, l'intérieur de l'édifice est compromis. Pour les bactéries, cela entraîne la mort. Par conséquent, en raison du mode d'action de la vancomycine, il est très difficile pour les bactéries de développer une résistance. Cela rend cet antibiotique très efficace et il est donc employé lorsque la pénicilline ne peut pas accomplir le travail, ce qui en fait un médicament de «la dernière chance» depuis près de 50 ans dans le milieu médical.

Malgré l'efficacité de la vancomycine et son utilité de longue date en milieu clinique, il y a eu une augmentation du nombre de souches bactériennes résistantes à cet antibiotique. Les hôpitaux sont maintenant confrontés à une réalité effrayante, à savoir que les médicaments pour traiter de telles infections sont parfois non seulement inefficaces, mais peuvent aussi entraîner le développement de bactéries pathogènes encore plus résistantes aux médicaments prescrits. Certaines souches spécifiques de bactéries constituent aujourd'hui une menace majeure et les hôpitaux ont besoin d'une solution globale. Il n'est donc pas surprenant que l'Organisation Mondiale de la Santé ait récemment désigné certaines souches résistantes à la vancomycine comme faisant partie des plus grandes menaces pour la santé humaine à l'échelle mondiale.

Les chercheurs de notre laboratoire ont cherché à résoudre ce problème. Comment concevoir un antibiotique qui serait non seulement assez puissant contre les souches résistantes à la vancomycine et dont l'efficacité pourrait également persister dans le temps? Autrement dit, pouvons-nous modifier la vancomycine de manière à obtenir un antibiotique qui soit efficace contre les souches résistantes, mais qui évite aussi que les bactéries ne développent une résistance au médicament? Pouvons-nous concevoir un antibiotique vraiment durable? Par l'expérimentation, nous avons trouvé comment changer synthétiquement la vancomycine de telle sorte qu'elle puisse désormais attaquer les bactéries sur plusieurs fronts simultanément.

L'un des changements a permis de contrer les mécanismes moléculaires de base de la résistance à la vancomycine. Deux autres changements ont permis d'introduire, de manière indépendante, deux mécanismes permettant d'empêcher l'assemblage des parois cellulaires bactériennes (la muraille du château). En employant une telle stratégie, ces souches résistantes à la vancomycine se sont révélées incapables de créer une contre-stratégie (c'est-à-dire de développer une résistance) envers notre analogue de la vancomycine, qui peut ainsi tuer les bactéries par trois mécanismes d'action indépendants. Ce concept est si efficace que nous pensons qu'il s'agira à l'avenir d'une stratégie globale pour le développement de futurs antibiotiques.

Bien que nous n'en soyons encore qu'à un stade précoce de développement, nous sommes extrêmement enthousiastes quant à ce potentiel. Notre objectif est de poursuivre l'étude et de comprendre si ce nouvel analogue de la vancomycine est efficace et sûr lorsqu'il est administré à un hôte infecté. Nous prévoyons également de mettre au point de nouvelles façons de produire ces analogues de la vancomycine afin que leur coût et leur disponibilité ne constituent pas un obstacle à leur utilisation. Il y a encore beaucoup à faire et nous ne sommes qu'au début de notre voyage.



Ce texte est une traduction du break «Red in Tooth and Claw: another weapon against antibiotic resistance» écrit à l'origine par Nicholas A. Isley et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk064>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom

Nicholas A. Isley, PhD

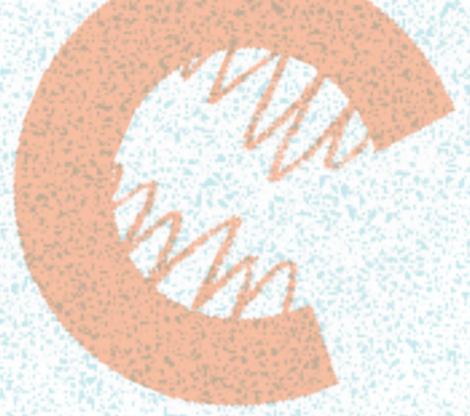
Position

Chercheur postdoctoral

Institution

**The Scripps Research Institute
San Diego, USA**

TUER C. DIFFICILE AVEC DES FRAPPES CIBLÉES



Clostridium difficile est une bactérie qui cause chaque année des centaines de milliers de cas de diarrhée, associés à l'utilisation des antibiotiques, et ces infections s'avèrent souvent mortelles. En règle générale, *C. difficile* ne provoque pas de maladie, car elle est contrôlée par les bactéries amicales de l'intestin, le microbiote. Toutefois, l'utilisation d'antibiotiques, bien que souvent nécessaire, endommage le microbiote et laisse *C. difficile* libre de se reproduire, de libérer des toxines et de causer des maladies.

C. difficile produit des spores super-robustes qui résistent à une myriade de stress, y compris les températures élevées, les antibiotiques et même les substances chimiques contenues dans de nombreux produits de nettoyage. Ces spores dures permettent aussi à la bactérie de se propager d'une personne à l'autre, ce qui pose un réel problème aux professionnels de la santé qui tentent de limiter sa propagation. C'est également un problème lorsqu'il s'agit de traiter les infections à *C. difficile*.

Ces infections sont normalement traitées à l'aide d'antibiotiques additionnels, mais ceux-ci endommagent également le microbiote. Comme les spores ne sont pas affectées par les antibiotiques, un patient qui termine un traitement médicamenteux est susceptible de faire une rechute de l'infection lorsque les spores qui survivent dans l'intestin commencent à germer. Cela souligne le besoin de traitements plus spécifiques pour le *C. difficile*, qui n'endommageraient pas le microbiote. Cela donnerait ainsi le temps aux bactéries amicales de se reconstituer, ce qui restaurerait la résistance naturelle à cette bactérie.

Récemment, on a découvert que le *C. difficile* fabrique des sortes de nano-machines qui tuent les souches concurrentes. Il semble que cette bactérie souffre d'une rivalité sévère entre frères et sœurs. Ces nano-machines, appelées diffocines, ont la forme de puits de pétrole. Six jambes soutiennent un corps qui abrite une perceuse creuse. Au contact d'une cellule bactérienne, le foret creux est poussé à

travers la paroi cellulaire formant un trou dans la bactérie, à travers lequel l'intérieur de la bactérie s'échappe, entraînant une mort rapide.

Alors pourquoi ne pas utiliser l'arme du *C. difficile* contre lui?

En bas des jambes des diffocines, il y a des protéines de liaison des récepteurs qui reconnaissent la surface de la cellule bactérienne. Nous avons découvert que si nous modifions ces protéines, nous pouvons changer les souches de *C. difficile* que les diffocines ciblent. Ces armes reprogrammées ont été nommées Avidocin-CDs. Nous avons produit des Avidocin-CDs qui ciblent toutes les principales souches de *C. difficile* qui causent des maladies. Cependant, il y avait un problème.

Lorsque nous avons exposé *C. difficile* aux Avidocines, nous avons isolé des souches complètement résistantes à la mise à mort. Si *C. difficile* pouvait devenir résistant aux Avidocines, pouvait-on les utiliser comme médicaments?

Nous avons décidé de poursuivre la recherche et d'examiner la surface cellulaire des mutants *C. difficile* résistants à l'Avidocin, pour voir comment ils étaient devenus résistants. À notre grande surprise, les mutants avaient perdu leur couche S, une couche de protéine qui entoure complètement la cellule bactérienne dans une armure de cristal. Les couches S sont des caractéristiques communes de la physiologie bactérienne, bien que l'on en sache très peu sur elles. Nous avons séquencé les génomes de ces mutants et trouvé une mutation dans le gène codant la protéine principale de la couche S, la désactivant en quelque sorte. Cela nous a donné l'occasion de répondre à deux questions. Que fait la couche S et les mutants sans couche S représentent-ils une menace pour notre santé?

Nous avons découvert que ces mutants se développaient mal et formaient des cellules étranges, courtes et courbées, et qu'ils manifestaient également une

diminution significative de leur capacité à produire des spores. Plus important encore, nous avons montré que ces mutants ne pouvaient pas produire de toxines et démontraient une sensibilité accrue à deux composantes du système immunitaire humain, le lysozyme et le LL37.

Ceci nous indique que les Avidocin-CDs ciblent la couche S de *C. difficile* et que la résistance peut être conférée par la perte de la couche S. Cependant, les mutants résistants posent peu de risques pour la santé humaine, car ils sont incapables de produire les toxines. Les toxines de *C. difficile* causent les symptômes de la maladie, donc pas de toxines, pas de symptômes. Les Avidocin-CDs forcent *C. difficile* à faire un choix difficile ; perdre la capacité de causer la maladie ou mourir. Il est également probable que les mutants seront moins capables de se transmettre d'une personne à l'autre car ils produisent moins de spores.

L'étude de ces mutants nous a également appris beaucoup plus sur les rôles de la couche S, montrant qu'elle est impliquée dans le maintien de la forme cellulaire, la sporulation et la protection contre le système immunitaire. La couche S est donc une excellente cible pour le développement de traitements anti-*C. difficile*.

Les Avidocin-CDs ont un grand potentiel comme thérapie anti-*C. difficile*. Il est important de noter que la couche S de cette bactérie est unique, de sorte que ces nano-machines tueront *C. difficile* sans endommager le microbiote protecteur, ce qui réduit le risque d'infection récurrente.

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom

Joseph Kirk, PhD

Position

Professeur

Institution

**University of Sheffield
Sheffield, UK**



Ce texte est une traduction du break «Killing *C. difficile* with targeted strikes» écrit à l'origine par Joseph Kirk et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk113>).
Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

DÉCOUVERTE DE SYNERGIES MÉDICAMENTEUSES D'ORDRE ÉLEVÉ - D'IMPOSSIBLE À CARRÉMENT PAS CHER

En combinant deux ou plusieurs médicaments (approche synergique), il est possible d'obtenir un effet plus important qu'avec un seul médicament. Par exemple, le traitement de nombreuses maladies, allant du cancer à la tuberculose en passant par les maladies chroniques, dépend de l'utilisation conjointe de trois médicaments ou plus. Or, le dispositif expérimental classique utilisé pour découvrir de nouvelles synergies médicamenteuses ne permet pas de tester des combinaisons «d'ordre élevé» (combinaisons de plus de deux médicaments).

Le dispositif traditionnel pour tester la synergie de deux combinaisons de médicaments est largement utilisé depuis plus de 50 ans. Vous n'avez qu'à (i) préparer plusieurs concentrations de chaque médicament et (ii) mélanger toutes les concentrations d'un médicament avec toutes les concentrations du second médicament comme une grille en damier. Si, par exemple, vous vous intéressez à la façon dont cette combinaison inhibe la croissance d'un pathogène, alors vous ajoutez ce pathogène à toutes les combinaisons de concentration et notez la croissance.

Si la croissance est inhibée dans la plupart des combinaisons de concentration, on peut conclure que ces deux médicaments sont synergiques. Si vous n'utilisez que 10 concentrations par médicament, cette approche exige $10 \text{ puissance } 2 = 100$ combinaisons de concentrations - une tâche impressionnante mais réalisable. Cependant, si vous êtes intéressé par la synergie entre cinq médicaments, vous aurez besoin de $10 \text{ puissance } 5 = 10'000$ combinaisons de concentration, ce qui n'est pas faisable en raison des coûts associés. Par conséquent, la synergie entre cinq médicaments (ou plus) n'a jamais été décrite dans la littérature scientifique. Cette limitation technique entrave sérieusement la recherche de synergies médicamenteuses d'ordre élevé, qui peuvent offrir des avantages pour la santé comme par exemple une meilleure efficacité et une toxicité réduite.

Dans notre étude, nous avons développé une méthodologie pour contourner cette limitation technique. Grâce à notre méthode, nous avons été en mesure de recueillir des informations sur la combinaison de médicaments avec une approche plus simple, réduisant considérablement la quantité d'expérimentations nécessaires pour tester les synergies de médicaments d'ordre élevé.

Considérons l'analogie suivante pour notre méthode: disons que vous exploitez de l'or et que vous essayez de déterminer à l'avance laquelle des nombreuses montagnes contient le plus d'or caché à l'intérieur. Vous pouvez, bien sûr, prendre chaque montagne, les passer à travers un tamis, peser l'or et décider. Mais cela représente beaucoup de travail! Cette approche est très similaire à la méthode traditionnelle de mesure de la synergie, où toutes les combinaisons de concentration possibles sont prises en compte.

A la place, vous pouvez creuser le plus long tunnel à travers chacune de ces montagnes et peser l'or que vous trouvez dans ces tunnels. Cela vous donnerait une bonne approximation de l'or caché à l'intérieur de chaque montagne. Cela se rapproche de notre méthodologie, que nous avons appelée «méthode diagonale». Ici, le chercheur ne mesure pas le phénotype (l'efficacité des médicaments sur le pathogène) dans toutes les combinaisons de concentration, mais mesure le phénotype uniquement dans les échantillons pris sur la diagonale du damier.

Comme nous l'avons montré dans notre étude, cette approche donne une très bonne approximation de la synergie des combinaisons d'ordre élevé. L'augmentation de l'efficacité est frappante: pour un test de synergie à 5 voies, si l'on utilise 10 concentrations par médicament, on n'aurait besoin que de $5 \times 10 = 50$ conditions pour les médicaments individuels et de 10 autres conditions pour la combinaison à 5 voies. Par conséquent, seules 60 conditions suffisent au lieu de 10 000 conditions.

En utilisant cette méthodologie, nous avons pu mesurer toutes les synergies par paires entre 9 antibiotiques et toutes les synergies de médicaments à 3, 4 ou 5 voies entre cinq antibiotiques, sur *M. tuberculosis*, en utilisant seulement quelques microplaques.

Même si notre étude s'est concentrée sur *M. tuberculosis*, la méthode diagonale n'est spécifique à aucun organisme ou phénotype. Par conséquent, le principe qui sous-tend la méthode est applicable à d'autres systèmes modèles ou même à des essais cliniques. La méthodologie expérimentale est simple et les résultats sont immédiatement interprétables même par l'utilisateur novice. En effet, dans un article de suivi, nous avons présenté un protocole qui utilise de l'équipement de laboratoire standard et seulement trois microplaques pour mesurer toutes les paires et une synergie à trois voies entre trois antibiotiques. Avec cette méthodologie, ce qui était récemment impraticable peut maintenant être réalisé pour un coût minimal.

11

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom
Murat Cokol, PhD

Position
Professor

Institution
**Sabanci University
Istanbul, Turkey**



Ce texte est une traduction du break «Discovery of high-order drug synergies - from impossible to dirt cheap» écrit à l'origine par Murat Cokol et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk116>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0



LES ANTIBIOTIQUES

De plus en plus de bactéries deviennent résistantes aux antibiotiques. Effectuez un antibiogramme et évaluez l'efficacité de différents antibiotiques sur une souche d'*Escherichia coli*.

L'expérience

Les antibiotiques sont des molécules capables d'inhiber la croissance ou de tuer les bactéries. Depuis la découverte de la Pénicilline par Fleming en 1928, de nombreux antibiotiques ont été mis sur le marché. Ils ont permis de faire reculer d'une manière extraordinaire la mortalité liée aux infections. Malheureusement, une utilisation abusive de ces médicaments a sélectionné des bactéries de plus en plus résistantes. Il existe plusieurs techniques pour déterminer la susceptibilité d'une bactérie pour un antibiotique.

L'une de ces méthodes consiste à déposer un disque imbibé d'un antibiotique sur un gazon bactérien, c'est l'antibiogramme. La zone d'inhibition mesurée après croissance permet de déterminer si la bactérie est sensible ou résistante à l'antibiotique.

Mots clés

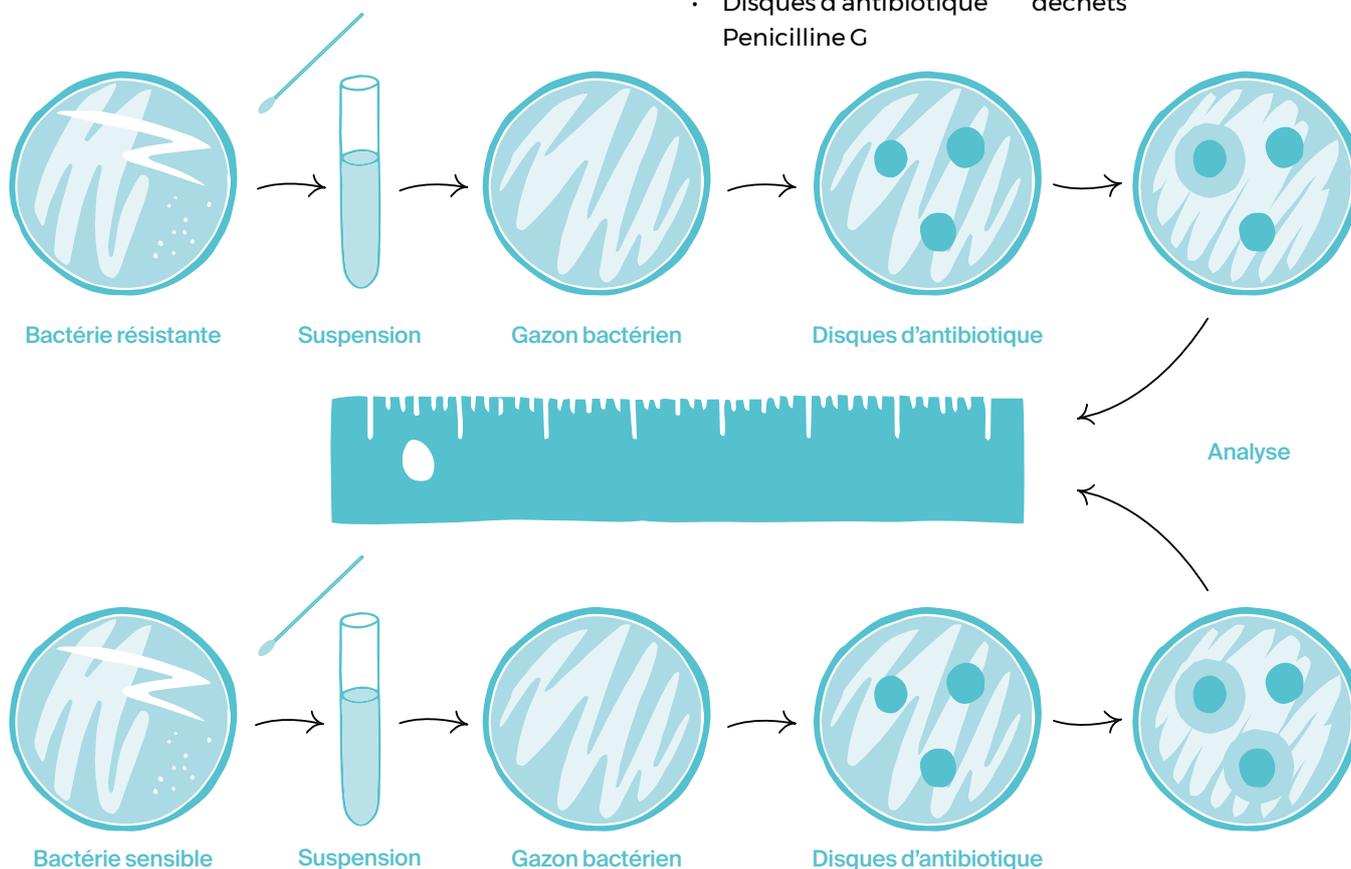
Antibiotique, sensibilité/résistance, inhibition de la croissance, infection bactérienne.

Pour aller plus loin...

Vous pouvez lire le protocole expérimental complet et réserver le matériel sur www.bioutils.ch/protocoles/15-les-antibiotiques

Matériel

- Boîtes de Petri LA
- Souche *Escherichia coli* S
- Souche *Escherichia coli* R
- Disques d'antibiotique Ampicilline
- Disques d'antibiotique Penicilline G
- Disques d'antibiotique Chloramphénicol
- Ecouvillons
- Bouteille d'eau stérile
- Boîte tubes Eppendorf 1,5 ml
- Sac rouge pour les déchets



Crédits

Le contenu de cette édition de *break'd!* a été édité par la plateforme de communication en Sciences de la vie BiOutils (Université de Genève), en collaboration avec la plateforme d'édition pour le grand public TheScienceBreaker (Université de Genève), et l'enseignant Dr. Pierre Brawand (Collège Rousseau, Département de l'instruction publique, Genève). Le design visuel du mini-magazine a été développé par le Laboratorio cultura visiva (Scuola universitaria professionale della Svizzera italiana, SUPSI). Le projet a été financé par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (Agora).

Responsable de la publication

Prof. Patrick Linder, UNIGE

Comité éditorial

Massimo Caine, UNIGE
Dr. Karl Perron, UNIGE
Dr. Pierre Brawand, DIP

Sélection des articles

Massimo Caine
Dr. Karl Perron
Dr. Pierre Brawand

Rédaction des articles

Dan Kramer
Dr. Nicholas A. Isley
Prof. Joseph Kirk
Prof. Murat Cokol

Édition des articles

Massimo Caine
Dr. Tobias Preuten

Traduction des textes

TranslationBunny - Bunny Inc.
Aurélia Weber

Rédaction de l'éditorial

Dr. Martina Valentini

Conception et réalisation graphique

Giancarlo Gianocca
Laboratorio cultura visiva, SUPSI

Avec le soutien
du laboratoire
du Dr. Karl Perron
et de l'équipe
de BiOutils



Scuola universitaria professionale
della Svizzera italiana

SUPSI



Version numérique

Inscrivez-vous pour recevoir
directement chaque
édition thématique
<http://eepurl.com/dEmWtD>

www.bioutils.ch