

Un nouveau paradigme dans la recherche sur les antibiotiques

Les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, constituent un pilier essentiel de la médecine moderne. Cependant, cette option thérapeutique cruciale est aujourd'hui en danger. La résistance aux antibiotiques, c'est-à-dire la capacité des bactéries à devenir résistantes aux antibiotiques, a entraîné plus d'un million de décès dans le monde en 2019. À l'**Université de Bâle**, en Suisse, le **Professeur Christoph Dehio** dirige le **Pôle de Recherche National AntiResist**. Cette initiative déploie de nouvelles méthodes de recherche afin d'accélérer la découverte et le développement de nouveaux antibiotiques, ainsi que de stratégies anti-infectieuses complémentaires. Ce faisant, elle contribue à atténuer le problème de la résistance aux antibiotiques.



Professeur
Christoph Dehio

Biozentrum, Centre des Sciences Moléculaires de la Vie, Université de Bâle, Suisse

Domaines de recherche

Microbiologie moléculaire, biologie des infections, maladies infectieuses, bio-ingénierie

Projet de recherche

Identification de nouvelles stratégies de lutte contre les infections bactériennes

Bailleur de fonds

Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (FNS)

Les antibiotiques sont des médicaments qui tuent ou inhibent la croissance des bactéries nocives. Plus de 100 antibiotiques existent, mais la pénicilline demeure de loin la plus prescrite et la plus connue. Les antibiotiques sont utilisés pour traiter les infections bactériennes telles que la bronchite, l'amygdalite et la tuberculose, mais ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume, la grippe ou le COVID-19.

« Les antibiotiques sont essentiels pour traiter les infections bactériennes graves. Même une simple coupure sur un doigt peut se transformer en une infection grave si elle n'est pas traitée, d'où la nécessité d'un traitement antibiotique », explique le professeur Christoph Dehio du Biozentrum (centre de biologie) de l'Université de Bâle. Ils sont indispensables pour soigner les patients atteints d'infections potentiellement mortelles, comme la septicémie ou la pneumonie, et pour prévenir les infections lors d'interventions chirurgicales, de traitements contre le cancer et de greffes d'organes.

Malheureusement, l'efficacité des antibiotiques est menacée. De plus en plus de bactéries évoluent pour devenir résistantes aux antibiotiques et résistent ainsi aux effets du traitement antibiotique. C'est ce qu'on appelle la résistance aux

Parlez comme un expert dans la...

biologie des infections

Antimicrobiens : Ensemble de médicaments utilisés pour traiter les infections, comprenant notamment les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires.

Bactérie (pluriel : bactéries) : Organisme unicellulaire microscopique.

Consortium : Regroupement de personnes ou d'entreprises.

In vitro : Se déroule dans un environnement contrôlé, tel qu'un tube à essai ou une boîte de Pétri.

In vivo : Se déroule dans un organisme vivant, généralement des animaux, y compris les êtres humains.

Microbe : Virus ou micro-organisme, tel qu'une bactérie, un champignon ou un parasite.

Pathogène : Organisme provoquant une maladie.

Pneumonie : Inflammation des poumons mettant en jeu le pronostic vital, généralement causée par une infection.

Septicémie : Situation où une augmentation de la réponse immunitaire de l'organisme déclenche une inflammation dans tout le corps, provoquant une cascade de lésions organiques parfois fatales.

antibiotiques, un risque qui ne cesse de croître de jour en jour.

Qu'est-ce que la résistance aux antibiotiques ?

La résistance aux antibiotiques constitue un type de résistance aux antimicrobiens (RAM). Bien que ces termes présentent des similitudes, ils ne sont pas totalement identiques. La RAM désigne de manière générale tout microbe capable de résister à un médicament conçu pour le détruire, incluant les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires. La résistance aux antibiotiques, quant à elle, se réfère spécifiquement aux cas où les bactéries développent une résistance face aux antibiotiques.

Quelle est l'ampleur du problème de la résistance aux antimicrobiens ?

La résistance aux antimicrobiens est devenue

l'une des principales menaces pour la santé publique au 21^e siècle, classée parmi les dix principales menaces pour la santé mondiale. Selon le rapport sur la résistance aux antimicrobiens de 2016*, si des mesures plus efficaces ne sont pas prises pour résoudre ce problème, la résistance aux antibiotiques pourrait entraîner jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050, dépassant ainsi les chiffres combinés des décès dus au cancer et au diabète.

« De nombreuses bactéries peuvent développer une résistance à un ou plusieurs antibiotiques, rendant ainsi les infections qu'elles causent difficiles à traiter pour les médecins », explique Christoph. Alors que les bactéries peuvent naturellement évoluer pour devenir résistantes aux antibiotiques au fil du temps, des facteurs tels qu'une mauvaise hygiène chez les patients, le manque d'accès à l'eau potable, une prescription excessive d'antibiotiques et une

utilisation inappropriée de ces médicaments par les patients contribuent à accélérer ce phénomène de résistance aux antibiotiques.

Que peut-on faire pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens ?

Une mesure cruciale pour ralentir la progression de la résistance aux antimicrobiens consiste à utiliser les antibiotiques existants de la manière la plus judicieuse possible. Cela implique d'éviter leur utilisation inutile et de veiller à ce que chaque prescription d'antibiotique soit faite avec discernement afin de minimiser le risque de développement et de propagation de la résistance. Cette approche, connue sous le nom de gestion des antibiotiques, peut prolonger la durée d'efficacité des antibiotiques pour le traitement des patients, mais ne résout pas le problème sous-jacent de l'évolution constante qui conduit finalement à la résistance aux antimicrobiens. Il est donc impératif de développer de nouveaux antibiotiques efficaces contre lesquels les bactéries ne sont pas encore résistantes. Cependant, cette solution est confrontée à des défis considérables.

Le tout premier antibiotique, la pénicilline, a été découvert par le microbiologiste écossais Alexander Fleming en 1928. Au cours des 60 années suivantes, de nouveaux antibiotiques ont été régulièrement découverts. Cependant, la découverte d'un antibiotique ne garantit pas sa disponibilité. La dernière classe d'antibiotiques découverte et mise à la disposition des patients remonte à plus de trente ans, et aucune autre n'a été développée depuis lors. « Le manque de nouveaux antibiotiques découle de nombreux défis scientifiques, cliniques et économiques complexe », explique Christoph. « Avec notre nouvelle approche, nous cherchons à raviver la découverte et le développement d'antibiotiques », conclue-t-il.

Quelle est l'approche de Christoph ?

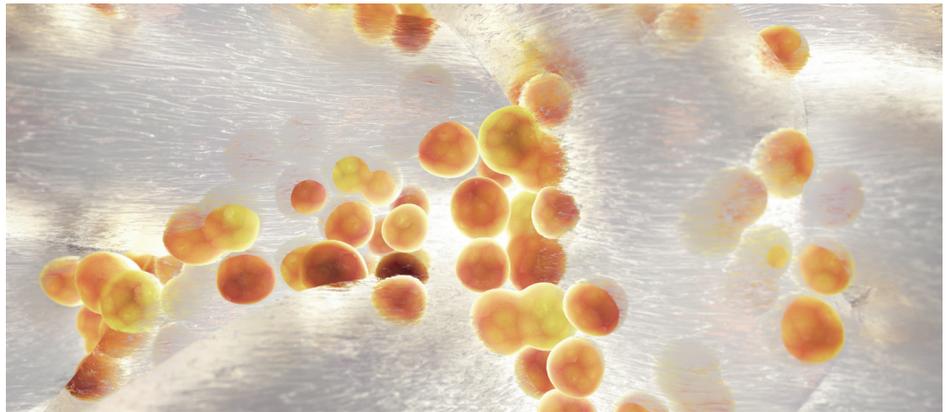
Christoph est le directeur d'un consortium de recherche appelé le Pôle de Recherche National (PRN) AntiResist, qui vise à lutter contre l'augmentation rapide et mondiale de la résistance aux antimicrobiens en développant de nouveaux antibiotiques innovants. Le projet est basé à l'Université de Bâle, où Christoph travaille, et comprend 30 groupes de recherche en Suisse et un en Israël.

Il s'agit d'un projet de recherche interdisciplinaire auquel participent des médecins, des biologistes et des bioingénieurs, ainsi que des experts en chimie, en informatique et en pharmacologie. L'équipe du PRN AntiResist travaille également avec des entreprises pharmaceutiques qui aideront à produire les nouveaux antibiotiques découverts dans le cadre du projet.

Sur quelles bactéries le projet travaille-t-il ?

Le PRN AntiResist se concentre sur quatre agents pathogènes difficiles à traiter : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Brucella melitensis*.

Les souches d'*Escherichia coli* (*E. coli*) résistantes aux antibiotiques ont été classées par l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) comme la plus haute priorité pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques. « La plupart des souches d'*E. coli* sont inoffensives, mais certaines provoquent des infections



graves, notamment des intoxications alimentaires, des chocs septiques, des méningites et des infections urinaires », explique Christoph.

Le deuxième agent pathogène, *Pseudomonas aeruginosa*, est considéré par l'OMS comme une priorité critique. On le retrouve fréquemment dans des infections graves telles que la pneumonie, la septicémie, les brûlures et les infections de plaies.

Le troisième agent pathogène du PRN AntiResist, *Staphylococcus aureus*, est responsable d'un nombre croissant de décès dans le monde en raison de pneumonies et d'infections de la peau et des tissus mous.

Le quatrième agent pathogène, *Brucella melitensis*, est à l'origine de la maladie chronique débilissante qu'est la brucellose. Les gens contractent le plus souvent cette maladie en consommant des produits laitiers non pasteurisés provenant de moutons, de chèvres, de vaches ou de chameaux infectés.

L'équipe AntiResist cible ces quatre pathogènes bactériens en raison de leur résistance aux antibiotiques, qui en fait les plus menaçants pour la santé mondiale. « Notre objectif ultime est d'utiliser notre approche novatrice pour trouver de nouveaux types d'antibiotiques et d'autres thérapies anti-infectieuses innovantes capables de traiter les infections causées par ces bactéries », explique Christoph.

Comment fonctionne le projet ?

Le projet AntiResist se déroule en plusieurs phases, toutes nécessitant une étroite collaboration entre médecins, biologistes et bioingénieurs.

« Les tentatives récentes de découverte de nouveaux types d'antibiotiques en laboratoire - *in vitro* - rencontrent des difficultés lorsqu'elles sont testées cliniquement sur des patients », explique Christoph. Pour éviter cela, le projet PRN mène ses études à la fois *in vivo* et *in vitro*.

Dans un premier temps, les médecins de l'équipe AntiResist prélèvent des échantillons de bactéries sur des patients infectés, démarrant ainsi le processus avec des échantillons de tissus humains. « L'étude des micro-organismes à l'intérieur des tissus humains - *in vivo* - nous offre une meilleure compréhension du comportement des bactéries et de leurs interactions à l'intérieur du patient infecté », explique Christoph.

Après la collecte des échantillons, ces derniers sont transférés des hôpitaux aux laboratoires, où les biologistes les étudient. « Les biologistes analysent les échantillons en utilisant des techniques analytiques de pointe très sensibles », ajoute Christoph. « Les résultats obtenus sont ensuite utilisés pour développer des modèles de micro-tissus qui reproduisent aussi fidèlement que possible les conditions rencontrées dans les tissus humains. C'est la phase de laboratoire - *in vitro* », conclue-t-il.

Ces modèles de micro-tissus sont cultivés en laboratoire dans des conditions reproduisant l'environnement corporel humain. Une fois les micro-tissus développés, les biologistes introduisent des cellules bactériennes dans la boîte de culture et observent leur comportement, leur propagation, leur interaction avec le tissu, ainsi que la réponse du tissu.

Une fois que les biologistes ont validé le fonctionnement de ces modèles, ils collaborent avec des bioingénieurs pour initier la recherche de nouveaux traitements antibiotiques.

Qu'est-ce que l'équipe a découvert jusqu'à présent et qu'est-ce qui va suivre ?

L'équipe AntiResist arrive à la fin de la première phase de ses recherches, au cours de laquelle elle a collecté des échantillons de tissus humains, les a analysés en laboratoire et a commencé à établir des modèles *in vitro*.

Pour la deuxième phase du projet, l'équipe se concentrera sur l'identification des modes spécifiques d'infection de chaque type de tissu par les bactéries, ainsi que sur les mécanismes impliqués. « À partir de là, nous serons en mesure de cibler les facteurs de vulnérabilité de la bactérie », explique Christoph. Cela signifie que le PRN AntiResist, en collaboration avec ses partenaires du secteur privé, utilisera les modèles développés et les connaissances acquises sur les facteurs de vulnérabilité bactérienne pour identifier de nouveaux composés et principes antibiotiques.

Dans la troisième et dernière phase, l'objectif du PRN AntiResist sera de poursuivre le développement de ces composés et principes antibiotiques en vue de les faire passer aux essais cliniques, une étape cruciale avant leur introduction dans la pratique clinique. Restez à l'affût pour découvrir les futures options thérapeutiques que nous pourrions offrir !

* amr.review.org

À propos de la *biologie des infections et de la recherche sur les antibiotiques*

L'équipe AntiResist du PRN est composée de 31 groupes de recherche, réunissant des biologistes, des chimistes, des cliniciens, des bioingénieurs, des informaticiens et des pharmacologues. La diversité des compétences au sein de l'équipe met en lumière la complexité du défi de la recherche et souligne l'approche multidisciplinaire adoptée pour y répondre. Elle démontre également qu'il n'existe pas de parcours professionnel unique pour contribuer à la recherche sur les antibiotiques ; de nombreux domaines d'intérêt peuvent être mis à profit. Que ce soit par le biais d'études cliniques visant à comprendre le comportement des agents pathogènes chez les patients infectés, de la modélisation de l'action des nouveaux antimicrobiens, du développement de technologies pour l'analyse génétique des agents pathogènes, ou encore de la création de bases de données sophistiquées pour stocker et interpréter les vastes quantités de données générées par ce type de recherche, les perspectives de carrière offertes par la biologie des infections et la recherche sur les

antibiotiques sont riches et variées.

Les ambitions du PRN AntiResist mettent en lumière la nécessité de recherches innovantes pour progresser dans ce domaine, et Christoph ainsi que son équipe estiment que la prochaine génération de chercheurs a un rôle crucial à jouer à cet égard. « Nous espérons que les jeunes scientifiques désireux de faire la différence dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens adopteront une nouvelle approche de la recherche pour lutter contre cette résistance », explique Christoph. Il souligne que l'avenir de la recherche dans ce domaine vital est diversifié et multidisciplinaire : « La possibilité d'acquérir des connaissances dans d'autres domaines d'expertise peut être une source d'inspiration pour votre propre travail et ouvrir la voie à de grandes avancées en matière de connaissances ».

Afin de garantir qu'elle forme une nouvelle génération de scientifiques prêts à faire progresser la recherche, l'équipe du PRN AntiResist

s'engage à offrir à ses étudiants l'opportunité d'acquérir une expérience de recherche en dehors des sentiers battus disciplinaires. « Dans le cadre de notre travail, nous nous assurons que nos étudiants en master et en doctorat sont exposés à diverses disciplines, afin qu'ils soient préparés et qualifiés pour poursuivre notre approche dans les futures découvertes scientifiques », explique Christoph. « Notre consortium propose des bourses de doctorat qui permettent aux étudiants de choisir entre des laboratoires de biologie, de clinique et d'ingénierie au cours de leur première année. Ces étudiants travaillent dans au moins deux disciplines, ce qui leur permet d'acquérir une expertise dans un contexte véritablement interdisciplinaire », conclue-t-il.

La résistance aux antimicrobiens représentera un défi continu, et Christoph ainsi que l'équipe du PRN AntiResist veillent à ce que les scientifiques et les chercheurs - d'aujourd'hui et de demain - soient prêts à y faire face.

De l'école à la *biologie des infections et à la recherche sur les antibiotiques*

- Les chercheurs du PRN AntiResist proviennent de domaines cliniques, biologiques et d'ingénierie, représentant ainsi une grande variété de formations académiques. En plus de la biologie, des disciplines telles que la chimie, l'informatique et l'ingénierie sont également pertinentes. Si vous consultez les pages « Les personnes » du site web d'AntiResist (www.nccr-antiresist.ch/fr), vous découvrirez les CV détaillés des principaux chercheurs de l'équipe, mettant en évidence la diversité des qualifications et de l'expertise au sein du consortium.
- « Au Biozentrum de Bâle, des conférences publiques appelées « Einblicke » sont régulièrement organisées et ouvertes à tous ceux qui le souhaitent », explique Christoph. Le calendrier des événements recommence chaque année en septembre : www.biozentrum.unibas.ch/events/biozentrum-einblicke
- Comme le souligne l'équipe du PRN AntiResist, la recherche dans ce domaine transcende les

frontières nationales et disciplinaires. Christoph ajoute : « Soyez proactifs et commencez à explorer les travaux de recherche en cours dans votre pays en ligne. Cherchez des termes tels que « microbiologie », « microbes », « biologie des infections », « développement de médicaments », « recherche sur les antibiotiques » et « résistance aux antibiotiques ». Il existe une multitude de ressources à découvrir ».

- Pour accéder à des contenus et des articles scientifiques plus approfondis, Christoph recommande de faire des recherches sur Google Scholar (scholar.google.com), en utilisant des termes tels que « RAM » ou « recherche sur les antibiotiques ».
- « La boîte à outils ReACT (www.reactgroup.org/toolbox) est un site très utile pour s'informer sur la résistance aux antibiotiques, les dernières recherches scientifiques et les moyens de sensibiliser le public », ajoute Christoph.

Une image améliorée de la bactérie *E. coli*



Rencontrez Christoph

J'ai grandi dans une ferme et depuis toujours, j'ai été fasciné par la nature sous toutes ses formes, et intéressé par l'exploration de ses mystères. Durant ma dernière année d'études, j'ai eu l'occasion de rendre visite à Dietrich von Holst, un parent éloigné qui était alors professeur de physiologie animale à l'université de Bayreuth, en Allemagne. Ses recherches sur la physiologie et le comportement du stress chez les tupaïas (*Musaraignes*) ont profondément captivé mon attention et m'ont inspiré à poursuivre une carrière universitaire en tant que scientifique et chercheur.

Le hasard a certes joué un rôle dans l'orientation de ma carrière, mais je suis également reconnaissant envers les mentors qui m'ont guidé et soutenu, et qui m'ont accordé la liberté nécessaire pour devenir un scientifique indépendant. Leur mentorat a joué un rôle crucial en m'aidant à naviguer dans le monde académique et à progresser.

À chaque étape de ma carrière universitaire, j'ai été témoin de moments d'émerveillement. Par exemple, durant mon post-doctorat à l'Institut Pasteur, j'ai découvert que l'infection de cellules humaines par la bactérie pathogène *Shigella* induisait l'activité d'une protéine associée au cancer (un proto-oncogène). Comme pour tout scientifique, de tels moments sont rares, mais lorsqu'ils surviennent, ils stimulent la poursuite de la recherche.

Mon succès en tant que scientifique et ma capacité à surmonter les obstacles sont le fruit de ma curiosité, de ma persévérance, de mon enthousiasme pour la recherche, de mon indépendance et de ma volonté de collaborer.

Je suis particulièrement fier de plusieurs réalisations dans ma carrière. Tout d'abord, je suis fier d'avoir, avec mon équipe de recherche, ouvert la voie et contribué à l'avancement des études moléculaires sur le pathogène émergent *Bartonella*, ce qui a permis de comprendre en détail les mécanismes moléculaires de l'infection et d'identifier des cibles prometteuses pour le traitement et la prévention. Ensuite, un nombre significatif de scientifiques formés dans mon laboratoire occupent désormais des postes de leadership dans la recherche universitaire et industrielle. Enfin, avec le soutien de mes collègues et du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, nous avons lancé le projet du PRN AntiResist, qui pourrait révolutionner la façon dont nous découvrons et développons les agents anti-infectieux à l'avenir.

Le meilleur conseil de Christoph

Faites ce que vous aimez le plus et consacrez-y tout votre temps.

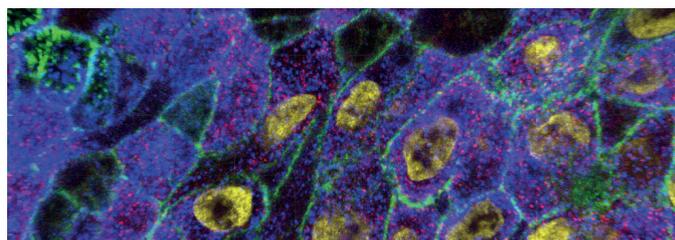


Image de *Pseudomonas aeruginosa* capturée dans l'un des laboratoires de recherche d'AntiResist

Explorez les carrières en biologie des infections et en recherche sur les antibiotiques research

- Les doctorants qui collaborent avec Christoph proviennent de divers horizons, allant de la médecine à la science des données, de l'ingénierie à la biochimie et à la microbiologie, mettant ainsi en lumière la diversité des disciplines et des parcours professionnels liés à la recherche sur les infections. Visitez le site web du PRN AntiResist pour découvrir les parcours variés des doctorants avant de rejoindre le projet : www.nccr-antiresist.ch/fr
- Au Royaume-Uni, Prospects fournit des informations sur une gamme de carrières qui pourraient vous permettre de jouer un rôle dans la recherche sur les infections. Par exemple, en science des données (www.prospects.ac.uk/job-profiles/data-scientist), en biochimie (www.prospects.ac.uk/job-profiles/clinical-scientist-biochemistry), en microbiologie (www.prospects.ac.uk/job-profiles/microbiologist) et en médecine (www.prospects.ac.uk/careers-advice/what-can-i-do-with-mydegree/medicine).
- D'autres articles de Futurum vous permettront de découvrir comment d'autres chercheurs, issus de divers domaines, étudient la résistance aux antibiotiques et le parcours professionnel qu'ils ont suivi. Par exemple, du point de vue d'un microbiologiste chimiste (futurumcareers.com/how-can-we-discover-new-antibiotics), d'un ingénieur chimiste (futurumcareers.com/the-need-for-antimicrobial-peptides-in-a-world-of-antibiotic-resistance) et des anthropologues médicaux (futurumcareers.com/how-poverty-contributesto-antimicrobial-resistance).
- L'American Society for Microbiology propose un podcast, Editors in Conversation, qui met en lumière les différentes voies à suivre pour faire carrière dans la recherche sur la résistance antimicrobienne : asm.org/Podcasts/Editors-in-Conversation/Episodes/Research-Careers-in-Antimicrobial-Resistance-EIC-5